UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1940-1941 N° 286

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DU MANGANÈSE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

le Juillet 1941

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

PAR

Maurice-Jean-Emile THONIER

Pharmacien

Examinateurs de la thèse { M. CH. LAPP, Professeur, *Président*
M. P. CORDIER, Professeur
Mme LALLEMAND, Professeur suppl.
M. G. DASTUGUE, Professeur suppl. } *Juges.*

CLERMONT-FERRAND

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG **FACULTÉ DE PHARMACIE**

ANNÉE SCOLAIRE 1940-1941 N° 286

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DU MANGANÈSE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

le Juillet 1941

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

PAR

Maurice-Jean-Emile THONIER

Pharmacien

Examinateurs de la thèse — *Juges.*

M. CH. LAPP, Professeur, *Président*
M. P. CORDIER, Professeur
Mme LALLEMAND, Professeur suppl.
M. G. DASTUGUE, Professeur suppl.

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIES PAUL VALLIER
—
1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ❁
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ✿
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ⚷, ⚸, ✿.

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

PROFESSEURS

MM. A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ❁	Bactériologie.
LAVIALLE, ✻, I. ✿, ❁	Botanique.
VOLMAR, ✻, I. ✿	Chimie organique.
GUILLAUME, ✻, ⚸, I. ✿, ❁	Pharmacie galénique.
LAPP, I. ✿	Chimie analytique.
CORDIER, ✿	Pharmacie chimique.
R. SARTORY, ❁, ✿	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M. DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. A. SARTORY	Hygiène.
LAVIALLE	Hydrologie.
VOLMAR	Chimie minérale.
GUILLAUME	Zoologie.
LAPP	Physique.
PRÉLOT	Législation et Déontologie.
CORDIER	Chimie biologique.
R. SARTORY	Cryptogamie.
Mme LALLEMAND, ✿	Pharmacodynamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. COLLARD, ✻, ⚸, I✿	Chimie pharmaceutique.
Mme LALLEMAND, ✿	Chimie et Physique.
LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie.
JÆGER	Histoire Naturelle.

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DIRECTEUR :

M. J. CASTAIGNE, C. ✻, I. ✿ ..... Membre associé national de l'Académie de Médecine.

SECTION DE PHARMACIE

PROFESSEURS :

MM. L. BERT, I. ✿ ..... Chimie biologique.
Mme L. BLANQUET, ✻, I. ✿ ..... Physique.
MM. P. FEBVRE, ✿ ..... Pharmacie galénique.
J.-B. FOURNIER, I. ✿ ..... Matière médicale.
M. D. GAUTHIER, I. ✿ ..... Chimie.
M. LEVADOUX, O. ✻, I. ✿ ..... Hydrologie.
P. MORNAC, I. ✿ ..... Bactériologie et hygiène.
R. VAURS, ✿ ..... Histoire naturelle. Parasitologie.

PROFESSEUR SUPPLÉANT

M. G. DASTUGUE ..... Histoire Naturelle.

COURS COMPLÉMENTAIRE

MM. P. FEBVRE ..... Pharmacie chimique.
D. GAUTHIER ..... Chimie minérale.
LESCŒUR ..... Toxicologie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEAU, ✿ ..... Physique.
DORIER, ✿ ..... Chimie biologique.
VERGNE, I. ✿ ..... Micrographie.

SECRÉTAIRE

M. G. CUVIER, I. ✿

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de mon amour filial et de ma profonde reconnaissance.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MON NEVEU ET A MA NIÈCE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPP

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE PHYSICO-CHIMIE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Respectueux hommage.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORDIER

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE
ET DE PHARMACIE CHIMIQUE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

MADAME LALLEMAND

CHARGÉE DU COURS DE PHARMACODYNAMIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
AGRÉGÉE DE L'UNIVERSITÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR G. DASTUGUE

PROFESSEUR SUPPLÉANT DE PHYSIOLOGIE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PHARMACIEN EN CHEF DES HOPITAUX
DOCTEUR EN PHARMACIE
DOCTEUR ÈS-SCIENCES

A NOS MAITRES DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DODEL

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HOPITAUX
DOCTEUR ÈS-SCIENCES

MONSIEUR LE DOCTEUR G. DASTUGUE

PROFESSEUR SUPPLÉANT DE PHYSIOLOGIE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PHARMACIEN EN CHEF DES HOPITAUX
DOCTEUR EN PHARMACIE
DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Qui non seulement nous ont inspiré le sujet de cette thèse, mais qui nous ont constamment dirigé et guidé au cours de son élaboration, témoignage de notre vive et respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FEBVRE

PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE
AGRÉGÉ DE L'UNIVERSITÉ

Témoignage de profonde gratitude.

A MADAME BLANQUET

PHARMACIEN SUPÉRIEUR
PROFESSEUR DE PHYSIQUE MÉDICALE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DIRECTEUR DES SERVICES HYDROLOGIQUES DE L'INSTITUT D'HYDROLOGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A TOUS MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE CLERMONT

MM. BEAU, BERT, BLANC, FOURNIER, GAUTHIER,
LESCŒUR, LEVADOUX, MORNAC, PERRIN (in memoriam),
VAURS, VERGNE

A MES CAMARADES DE LABORATOIRE

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

INTRODUCTION

Depuis les premières expériences de Gmelin en 1824, innombrables ont été les travaux consacrés par les biologistes à l'étude du manganèse. C'est que celui-ci, considéré d'abord uniquement comme un poison et examiné comme tel par les toxicologues, fut décelé ensuite de façon constante dans les tissus ou organes les plus variés, ce qui amenait à lui attribuer un rôle physiologique, puis introduit en thérapeutique et expérimenté par les pharmacologues.

C'est de ce dernier point de vue, — l'action pharmacodynamique — que nous considérerons le manganèse. Malgré le nombre de recherches auquel nous venons de faire allusion, bien des points obscurs persistent, en effet, sur le mécanisme d'action de ce métal et de ses sels sur les organismes vivants. Aussi a-t-il paru à nos Maîtres, M. le Professeur P. Dodel et M. le Docteur G. Dastugue, qu'il y aurait quelque intérêt d'une part à entreprendre une revue générale des notions que l'on possède actuellement sur la pharmacodynamie du manganèse et, d'autre part, d'aborder expérimentalement quelques-uns des problèmes soulevés par cet exposé. Notre travail est donc naturellement divisé en deux parties : l'une purement bibilographique ou écartant de parti pris, tout ce qui avait rapport aux rôles physiologique, thérapeutique et toxicologique proprement dits du manganèse, nous nous sommes efforcés de synthétiser l'essentiel de nos connaissances en ce qui concerne son action pharmacodynamique sur l'animal ; l'autre, expérimentale, consacrée à l'étude de l'influence du manganèse (1) *sur la croissance et la métamorphose (larves de Batraciens), les systèmes circulatoire et respiratoire (chien et chat), le système nerveux végétatif (organes isolés).*

A la fin de ces recherches poursuivies pendant plusieurs mois au laboratoire de physiologie de l'Ecole de Médecine de Clermont, nos

(1) Il n'a été tenu compte que des sels de manganèse à l'exclusion des autres dérivés et notamment du permanganate.

remerciements vont tout d'abord à M. le Professeur Dodel et à M. le Docteur Dastugue qui, non seulement nous ont indiqué ce travail, mais nous ont constamment apporté l'appui de leur directive et de leur expérience, et à M. le Professeur A. Schwartz qui s'est intéressé de très près à nos essais et ne nous a pas ménagé le concours de sa technique et de son érudition.

Ces remerciements, nous les adressons enfin, à tous nos Maîtres de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont pour l'enseignement et l'exemple dont ils nous ont toujours fait bénéficier.

PREMIÈRE PARTIE

ESSAI D'INTRODUCTION A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DU MANGANÈSE

CHAPITRE I

TOXICITÉ

Chez les Vertébrés en général et chez les Mammifères en particulier, les plus anciennes communications relatives à l'action du manganèse semblent être celles de Gmelin (1824) ; il administrait du sulfate de manganèse soit *per os.* soit en injections sous-cutanées ou intraveineuses chez le lapin et il observait ainsi que ce sel est toléré à petites doses par le tube digestif, alors qu'à doses plus fortes il produit des vomissements, un abattement complet, paralysie et mort ; l'autopsie révélait une inflammation du foie, de l'intestin, de l'estomac, de la rate et parfois même du cœur. Il avait noté également une augmentation de sécrétion biliaire.

Wibmer (1831) montre que le carbonate de manganèse même à haute dose est absolument sans action sur le lapin.

Kugler (1838) recommande les sels de Mn contre les scrofules. Hannon (1849) remarque que les chloroses rebelles au traitement ferrugineux cèdent au traitement manganésien.

Martin-Lauzer et Pétrequin (1849) confirment ces observations.

J. Hoppe (1858) étudie l'action du manganèse sur le cœur et l'intestin. Wickert (1860) émet l'opinion que le manganèse s'élimine par la bile et le suc gastrique.

D'après Laschkewitz (1866), il y aurait une différence énorme entre l'action physiologique de Fe et de Mn.

Quinke (1866) étudie l'élimination du manganèse.

Harnack (1875) ne remarque aucune action du Mn sur la substance musculaire.

D'après Gorup-Besanez (1880), le manganèse ne paraît pas jouer de rôle dans l'assimilation et le développement des animaux.

Ch. Richet (1881-1882) étudiant son action sur le cœur de la grenouille, le place, pour la toxicité, à côté de Mg, Ca, Sr, Ba.

Kobert (année 1883 et suivantes) consacre à l'étude pharmacodynamique du manganèse toute une série de travaux sur lesqeuls nous aurons à revenir à plusieurs reprises.

J. Cahn (1884) pense, à l'encontre de l'opinion de Wickert, qu'à la suite d'injections sous-cutanées, l'élimination du Mn se ferait par les reins et l'intestin.

Enfin, depuis 1884, citons les travaux de Bertrand, Benedetti, Bargero, Calièbe, Hendrych et Escobar-Bordoy, etc...

Doses Toxiques

Pour Kobert (1883), le manganèse administré par voie gastrique n'est pas vénéneux, car il n'est pas absorbé. Pour Marshall-Findlay (1924), le manganèse ingéré à l'état d'oxydes ou de silicates est soluble dans le suc gastrique et son absorption est suivie, chez l'homme, d'une légère et temporaire augmentation de la teneur du manganèse dans le sang.

D'après Kobert et d'après Bertrand, la toxicité du manganèse représentée par les doses mortelles *par voie sous-cutanée* (en mg. de MnO par kg d'animal) est la suivante d'après l'espèce envisagée :

Animaux	Mort en 3 h.	Mort en 10 h.	Mort en 24 h.	Mort en 48 h.
Chien	»	»	13-14	6-8
Chat	»	20-25	13-15	8-9
Lapin	100-110	»	28-30	12-13
Cobaye	»	57-60	28-30	»

Le manganèse serait donc moins toxique pour le lapin et le cobaye que pour le chien et le chat ; pour ces deux derniers animaux, la toxicité est de même ordre de grandeur, quoique la mort soit toujours plus tardive chez le chat.

Handowsky, Schulz et Staemmler, en 1925, indiquent qu'une *injection sous-cutanée* de 50 mg. de manganèse (HCl) par kg. tue le lapin, le cobaye et la souris « par paralysie des nerfs » en une douzaine d'heures.

Enfin, en 1931, Bertrand et Serbescu ont cherché à classer différents métaux (Cu, Ni, Cd, Co, Zn, Mn, Fe^{+++}, Al, Fe^{++}) *en injectant sous la peau de l'abdomen* d'un cobaye un même poids de chacun des métaux étudiés et c'est la durée de survie après l'injection qui sert de mesure dans l'appréciation du degré de toxicité. Les métaux ont été pesés à l'état de sulfates cristallisés sauf Fe^{+++} qui a été pris sous

forme de chlorure. On en dissout 1 gramme dans 1 litre d'eau redistillée et on l'injecte au cobaye à la dose constante de 100 mg. par kg. de poids vif. On opère toujours sur 5 animaux pour chaque métal.

Résultats :	Cu	Survie moyenne	0 h. 52
	Ni	—	1 h.
	Cd	—	1 h. 19
	Co	—	2 h. 17
	Zn	—	3 h. 01
	Mn	—	7 h. 14
	Fe^{+++}	—	7 h. 51
	Al	—	8 h. 34
	Fe^{++}	—	8 h. 44

D'après Jean Camus (1912), la dose mortelle, chez le chien, *par voie subdurale,* serait de 1,87 mg. de Mn métal par kilogramme.

Marshall-Findlay, *par administration parentérale* d'une dose de 10 à 60 mg. de Cl_2 Mn, produit la mort d'un lapin en 24 ou 48 heures.

A. C. Lemos (1938) administrant à un lapin de 1.885 g. *au moyen d'une sonde œsophagienne* et en cinq jours, 5,50 g. de chlorure de de manganèse sous forme de solution à 10 et 20 p. 100 amène la mort après une période comateuse de plusieurs heures.

Sur la grenouille, Dodel et Maino (1933) notent que la dose mortelle est voisine de 20 mg. de Cl_2 Mn par animal.

Enfin, Richet en 1881, au cours d'expérience faites sur des poissons de la Méditerranée, appartenant aux genres *Serranus, Crenolabrus* et *Julis* et pesant de 10 à 35 g., a trouvé que la quantité maximum de manganèse, employé sous forme de chlorure, permettant à ces animaux une survie de plus de 48 heures est de 30 ctg. pour 1000 cm3 d'eau.

CHAPITRE II

EFFETS GÉNÉRAUX

A. — Homéothermes

1. — *Intoxication aiguë.*

Par voie sous-cutanée chez le chien et le chat, d'après les recherches de Hoppe (1858), Laschkewitz (1866), Harnack (1875), Merti et Luchsinger (1882) et Kobert (1883), très rapidement après l'injection, on observe des vomissements et des nausées qui persistent jusqu'à la mort (ces vomissements avaient déjà été signalés par Gmelin soit après ingestion, soit après injection intraveineuse) ; il y a également de fortes diarrhées avec présence de manganèse dans les selles. Les urines sont denses et contiennent des pigments biliaires (ictères hépatiques). On note une diminution progressive de la motilité et de la sensibilité, puis disparition des réflexes et, peu après, mort de l'animal.

Par voie intraveineuse. L'injection des doses toxiques ou mortelles ne produit pas comme par voie sous-cutanée, les vomissements caractéristiques signalés ci-dessus, bien que Gmelin les ait observés. Par contre, on voit bientôt apparaître les convulsions d'origine corticale ; puis les centres bulbaires sont tour à tour paralysés : centre respiratoire d'abord, puis centres vaso-moteurs. Ces convulsions pourraient être prévenues par injection de morphine (Cervinka, 1929).

On observe également un certain degré de dilatation pupillaire et d'éxophtalmie qui seraient en rapport, d'après les auteurs, avec l'état d'asphyxie créé par l'intoxication manganique. Si l'on effectue la respiration artificielle, l'animal continue à vivre, mais l'action toxique du métal se poursuit et s'exerce alors sur les ganglions cardiaques d'où arrêt du cœur. Après la mort, les muscles du tronc sont encore excitables.

A signaler encore une hypotension plus ou moins marquée suivant la quantité de manganèse injectée, phénomène sur lequel nous reviendrons dans la deuxième partie de ce travail, et un certain degré d'hypothermie qui est plus marqué chez le lapin que chez le chien (Cervinka).

Remarquons enfin, avec Hendrych et Escobar-Bordoy (1935), que l'action générale de tous les sels de manganèse en injection intraveineuse (de même que pour le cobalt et le nickel) est d'autant moins marquée que le composé est plus complexe.

II. — *Intoxication subaiguë.*

Dans l'intoxication subaiguë (Laschkewitz, 1866 ; Bargero, 1906) on retrouve des phénomènes analogues aux précédents, avec en plus, néphrite, dégénérescence graisseuse du foie et un ictère qui n'apparaît pas habituellement avec les autres poisons métalliques.

III. — *Intoxication chronique.*

Il est excessivement difficile de reproduire expérimentalement chez l'animal les troubles nerveux caractéristiques de l'intoxication chronique de l'homme et auxquels nous ferons allusions plus tard.

1° *Par voie pulmonaire :* Von Jaksch (1924) ne peut reproduire aucun symptôme d'intoxication manganique chez des chiens qu'il faisait vivre dans une atmosphère chargée de poussière manganique. Il tenta de même et sans plus de résultat, d'intoxiquer des lapins, en mêlant à leur nourriture des poussières de minerai de manganèse et de minerai de zinc pur et de bioxyde de manganèse pur. Les animaux ne présentèrent aucun trouble et des coupes en série du cerveau et du foie ne montrèrent rien d'anormal.

2° *Par voie buccale :* Kobert, puis Chop (1914) ne furent guère plus heureux. Plus récemment, Reiman et Minot (1921) nourrirent des chiens pendant plus d'un an avec des aliments contenant du métasilicate de manganèse, sans qu'il se produisit aucune modification pathologique des tissus.

De même, Schwarz et Pagels (1923) faisant absorber à des chats une dose quotidienne de 2 mg. de manganèse réussirent à déterminer une paraplégie chez quelques-uns des animaux en expérience.

3° *Par injections sous-cutanées répétées,* Marshall-Findlay (1924) a observé chez le lapin, le cobaye et le rat une cirrhose monolobulaire accompagnée d'ictère.

Bertrand administrait pendant 22 jours à un lapin de 2 kg., 2,5 mg. de manganèse sous forme de sel soluble en injection sous-cutanée : il n'a pu mettre de la sorte, aucun symptôme particulier en évidence, si ce n'est un léger accroissement de poids.

Cervinka (1919), en pratiquant des injections de Cl_2 Mn mélangé à du thiosulfate de soude sur un certain nombre de chiens et de lapins, a pu établir les faits suivants : les doses inférieures à 0,0025 g. de manganèse pour 1 kg. de poids vif sont supportées par les lapins ; elles ne produisent aucune perturbation organique et peuvent être rejetées. La dose de 0,003 g. de manganèse pour 1 kg. de poids vif est à la limite de la dose toxique, mais elle ne suscite pas encore de troubles durables. Une dose un peu forte détermine une irritation des organes digestifs et urinaires ; les mêmes doses sont aussi bien supportées par les chiens.

L'injection répétée de la dose toxique amène l'affaiblissement, la prostration, la diminution du poids et de la diarrhée. A l'autopsie, on peut constater régulièrement une inflammation de l'instestin et quelquefois aussi de la néphrite.

Enfin, nous aurons l'occasion de dire les résultats obtenus par Mella, en 1923, sur l'intoxication chronique du singe.

B. — Poïkilothermes

Grenouille. — Harnack (1874) et Kobert (1883) ont étudié l'action du Mn sur la grenouille, à des doses différentes — qui tiennent sans doute, soit au poids de l'animal, soit au lieu variable de l'injection — les phénomènes observés par ces deux physiologistes sont en général identiques :

A la suite d'une injection de 0,8 mg. d'oxyde de manganèse à l'état de sel soluble, on observe tous les symptômes résultants d'une action paralysante sur le système nerveux central ; à la dose de 1 mg., la sensibilité, d'abord atténuée, est supprimée en même temps que les réflexes disparaissent ; l'excitabilité des muscles et de leurs nerfs est conservée ; après deux heures, l'animal revient à l'état normal, ce qui contraste avec l'action du fer et celle de l'étain qui se manifestent très lentement.

A la suite d'une injection de 3 mg. la mort survient par arrêt cardiaque, en diastole, tandis que dans les intoxications plus rapides encore, il y a, à la fois, arrêt respiratoire et arrêt cardiaque en systole.

Poissons. — En 1881 dans des recherches consacrées au rapport reliant la toxicité des métaux bivalents à leur poids atomique, RICHET a classé ces métaux d'après leur action sur les poissons et en ordre décroissant : Hg, Cu, Zn, Fe, Cd, Am, K, Ni, Li, Mn, Ba ; ces métaux ayant été utilisés sous forme de chlorures.

Nous rapporterons dans la deuxième partie de ce travail les résultats que nous avons nous-mêmes obtenus sur les larves de Batraciens.

CHAPITRE III

LOCALISATION DANS L'ORGANISME

Disparition du manganèse dans le sang. — Walbum et Mörch (1923), après injections, ont suivi la disparition du manganèse dans le sang du cheval et de la chèvre, en même temps qu'ils observaient l'élimination du métal par les fèces et l'urine. Leurs recherches ont été effectuées sur vingt cinq grammes de sang d'animaux auxquels on avait injecté 10 cm3 d'une solution de chlorure de manganèse à 10 p. 100.

Disparition du manganèse de la circulation (cheval) :

Temps de prélèvement après injection	mg. de Mn dans 100 cm3 sang	Temps de prélèvement après injection	mg. de Mn dans 100 cm3 sang
0 minute	0,73	12 heures	0,04
5 —	0,56	24 —	0,036
15 —	0,30	2 jours	0,034
30 —	0,20	3 —	0,034
1 heure	0,11	5 —	0,032
2 —	0,06	8 —	0,030
3 —	0,05	12 —	0,025
6 —	0,045		

Disparition du manganèse de la circulation (chèvre) :

Temps de prélèvement après injection	mg. de Mn dans 100 cm3 sang	Temps de prélèvement après injection	mg. de Mn dans 100 cm3 sang
0 minute	2,0	2 heures	0,15
2 —	1,8	3 —	0,10
15 —	0,7	6 —	0,08
30 —	0,5	12 —	0,05
1 heure	0,34	24 —	0,04

Ces expériences montrent que le Cl_2 Mn injecté dans les veines disparaît rapidement de la circulation générale ; les auteurs ont également remarqué que les urines et les fèces de la chèvre contenaient de grandes quantités de manganèse. Du fait que les substances manganiques introduites dans l'organisme par voie sous-cutanée passent dans les voies lymphatiques et sanguines, on s'explique comment on retrouve également dans ce cas particulier le métal dans les différents organes.

Fixation au niveau des organes. — Déjà Kobert en 1883 avait remarqué, qu'après injection intraveineuse, tous les organes présentaient de façon évidente la réaction du manganèse notamment le foie, le rein et les parois intestinales.

En 1884, Canh, à la suite de l'administration de citrate double de Na et de Mn, fut amené à étudier la résorption du manganèse de l'organisme animal ; il constata ainsi que le manganèse porté dans le torrent circulatoire nest pas absorbé par les globules rouges ; cette observation est en rapport avec les résultats obtenus par Bunge sur les sels de potassium, par Zimmermann sur les sels de baryum, par Schmidt et Bretschneider sur l'arsenic et par Bogoslowscky sur l'argent. Le manganèse est retenu par les organes parenchymateux qui en déterminent la progression ultérieure. Ces résultats sont exposés dans le tableau siuvant où Mn est exprimé en grammes pour 100 d'organes.

Lapin	OMn injecté %	Rein Mn %	Paroi intestinale Mn %	Estomac Mn %	Intestin grêle (contenu) Mn %	Gros intestin (contenu) Mn %	Rate Mn %	Urines Mn %	Cerveau Mn %
1	0,364	P = 18 g. 0,0113	0,0088	0,0038	0,0179	0,0384	Traces	Traces	Traces
2	0,2051	P — 14 g. 0,0056	0,017	0,0066				(38cm3) 0,0052	

Nous voyons donc que le parenchyme rénal fixerait plus énergiquement le manganèse que les autres organes. Dans un temps assez bref, d'après Cahn, le manganèse abandonnerait le sang puis les divers tissus d'où il est éliminé par les sécrétions correspondantes.

Bunge (1891) a effectué des recherches pour mieux connaître l'aptitude de la paroi intestinale à la fixation et à l'élimination du métal.

Des sels de manganèse injectés à des lapins par voie intraveineuse reparurent dans l'urine et dans le contenu de l'estomac et de l'intestin ; l'intestin étant lavé, débarrassé de son sang, on trouve encore dans la paroi intestinale une quantité notable de manganèse ; si par contre, on administre pendant longtemps des sels de manganèse par voie gastrique, on n'en retrouve habituellement pas dans la paroi intestinale, dans laquelle cependant — lorsqu'on l'y rencontre — il est en voie d'élimination.

Benedetti (1906) a trouvé, suivant les cas, dans 100 g. de foie 1/85, 1/46 et 1/35 du manganèse injecté ; dans 100 g. de rein 1/50 du manganèse injecté et dans 100 g. de rate 1/144 et 1/115 du manganèse total.

Voici, d'après Bargero, les résultats de l'analyse quantitative des divers organes et liquides organiques d'une chienne ayant reçu 1,12 g. de manganèse introduit à l'état de citrate, recueilli à l'état de sulfure, selon la méthode de Benedetti :

Organes	Poids en g.	S Mn en g.	Mn en g.	Mn% en g.
Foie	93	0,0026	0,00165	0,00180
Bile	91	0,0004	0,00025	0,00120
Sang	82	0,0016	0,00100	0,00120
Rate	30	0,0004	0,00025	0,00083
Estomac	60	0,0020	0,00130	0,00200
Intestin	70	0,0018	0,00114	0,00160
Gros intestin (contenu)	17	0,0051	0,00323	0,01890
Rein	24,5	0,0022	0,00139	0,00570
Fœtus	28	0,0014	0,00089	0,00320

Enfin, l'auteur a observé que le dépôt de Mn qui se produit dans le foie est plus grand lorsque le métal est introduit par voie veineuse que s'il est introduit par voie buccale.

G. Bertrand et F. Medigreceanu (1912), graduant les doses de sel de manganèse injecté à divers lapins, de façon à obtenir des survies plus ou moins longues, ont étudié la façon dont ce métal se fixe sur les tissus dans cette circonstance artificielle. Pour chaque injection aseptique, on avait :

Lapin	Poids	Mn par kilogramme
1	2 kg. 180	0 gr. 0025
2	2 kg. 900	0 gr. 005
3	2 kg. 580	0 gr. 010
4	2 kg. 380	0 gr. 020

Le premier lapin a supporté assez bien les injections, maigrissant un peu, puis reprenant son poids ; les autres lapins n'ont reçu chacun que 3 injections ; ils ont succombé peu après, avec une perte de poids considérable.

Lapin	Survie après la dernière injection	Poids
2	24 heures	2 kg. 470
3	40 —	2 kg. 140
4	12 —	2 kg. 165

Le sang et tous les organes des animaux soumis au traitement renfermaient des quantités excessives de manganèse. Ainsi, en ramenant à 100 g. de substances fraîches les proportions de métal dosées, on obtient le tableau suivant :

Organes	Lapin 1	Lapin 2	Lapin 3	Lapin 4	Témoin
Estomac	0,062	0,851	0,068	0,793	0,060
Intestin	0,070	0,544	0,631	0,465	0,037
Foie	0,204	9,495	14,164	10,559	0,285
Vésicule biliaire	0,500	1,330	0,727	non dosée	< 0,100
Reins	0,141	0,747	1,040	0,795	0,092
Poumons	< 0,050	0,583	0,096	0,246	0,010
Muscles	0,008	0,035	0,025	0,054	< 0,005
Cœur	< 0,100	0,333	0,111	0,185	0,021
Encéphale et Moëlle	< 0,035	0,068	0,075	0,080	0,009
Sang	Indosable	0,025	Indos.	Indos.	Indos.

On observera, en comparant les chiffres de ce tableau, que les organes des lapins intoxiqués se rangent à peu près dans le même ordre que ceux des lapins normaux, sous le rapport de la richesse en métal. L'exception la plus remarquable à cette règle est celle de la vésicule biliaire qui, dans l'intoxication, est très riche en manganèse, alors qu'à l'état normal, elle renferme très peu de cet élément. L'aptitude du tissu nerveux à fixer le manganèse est également digne d'attirer l'attention.

Grâce à une méthode histo-spectrométrique, Policard (1935) a cherché à localiser le manganèse sur des rats soumis à une intoxication chronique, le métal fut décelé de façon constante dans la partie corticale du rein et dans le foie. Il y a de même, une nette accumulation du manganèse dans l'écorce et dans la base du cerveau ; le poumon et le testicule en fixent également et semblent même le conserver plus longtemps que les autres organes après que l'administration du toxique a été interrompue.

D'autre part, d'après Cervinka (1929), injecté dans l'organisme, le manganèse se dépose surtout dans le système réticulo-endothélial du foie, des poumons, des reins, de la rate, de la moelle osseuse, etc..., c'est pourquoi, on suppose que le manganèse possède une affinité particulière à l'égard de ce système.

Plus récemment, A. C. Lemos, dans un travail inspiré par le Professeur Fabre (1938), a repris cette question de la localisation du manganèse au cours de l'intoxication expérimentale.

Les produits expérimentés ont compris : 1° des dérivés solubles : chlorure de manganèse, sulfate de manganèse, permanganate de potassium, qui ont été administrés soit par voie intramusculaire, soit par une sonde œsophagienne, ou plus simplement par mélange à la ration journalière ; 2° du bioxyde de manganèse pulvérisé dont l'absorption a été réalisé de trois manières différentes : *a*) mélangé aux aliments, ce qui permet une expérimentation prolongée ; *b*) suspension huileuse injectée au moyen d'une sonde œsophagienne ; *c*) inhalation, l'animal étant maintenu, pendant un temps donné, dans une atmosphère chargée de poussières de bioxyde ; il y avait également, dans ce cas, absorption importante par voie digestive, l'animal léchant son pelage souillé du produit.

L'auteur a utilisé 13 lapins et 1 cobaye. Le lapin N° 1 a servi de témoin et le manganèse a été dosé dans les organes de cet animal n'ayant reçu aucun produit manganique. Le lapin n° 2, pesant 1.885 g., reçoit au moyen d'une sonde œsophagienne, en cinq jours, 5,50 g. de chlorure de manganèse sous forme de solution à 10 et 20 p. 100, la mort survient après une période comateuse de plusieurs heures.

Le lapin n° 3, pesant 1.720 g., a absorbé pendant trois mois, 2 g. par jour de sulfate de manganèse ajouté sous forme de solution, à du son de blé, l'animal a été sacrifié.

Le lapin n° 4, pesant 1.620 g., gravement atteint de coccidiose, a reçu une injection intramusculaire de 2 g. de sulfate de manganèse en solution à 10 p. 100, la mort est survenue en dix heures, mais ne peut être attribuée uniquement au produit injecté.

Le lapin n° 5, de 1.290 g., reçoit en injection intramusculaire, 20 cm3 de solution à 5 p. 100 de permanganate de potassium. La mort survient au bout de vingt-sept heures, l'animal présentant un volumineux abcès de la patte injectée.

Trois animaux ont absorbé du bioxyde de manganèse finement pulvérisé, mélangé à leur ration alimentaire à la dose de 1 à 2 g. par jour.

Ce traitement a duré deux mois pour le lapin n° 6, trois mois pour le n° 7 et cinq mois pour le n° 8. Tous ces animaux ont été sacrifiés.

Les lapins n^{os} 9 et 10 ont reçu le bioxyde de manganèse sous forme d'une suspension dans l'huile d'olive titrant environ 2 p. 100 de bioxyde. Cette suspension était administrée à la dose de 10 à 15 cm3, au moyen d'une sonde œsophagienne. Il s'est produit malheureusement des passages accidentels d'huile dans le poumon, ce qui a provoqué la mort des animaux, après trois doses d'huile pour le n° 9 et six doses pour le n° 10.

Enfin, les animaux n^{os} 11, 12, 13 et 14 étaient placés dans une cloche traversée par un courant d'air chargé de fines poussières de bioxyde de manganèse, les durées de ces inhalations ont varié de cinquante heures pour le n° 11 à trois cents heures pour le n° 13, les lapins absorbaient également par léchage, une quantité importante de produit.

Le cobaye n° 14 a reçu de plus, une alimentation chargée en bioxyde de manganèse (il partageait la cage du lapin n° 8). Tous ces animaux ont été sacrifiés.

Les résultats des dosages de manganèse pratiqués sur les organes des animaux sont rassemblés dans les tableaux n^{os} I, II et III ; ils sont exprimés en milligrammes de manganèse pour 100 g. d'organe, ce qui permet de mettre en évidence les localisations intéressantes ; enfin, les chiffres trouvés pour le lapin n° 1, n'ayant subi aucun traitement, peuvent servir de comparaison.

TABLEAU I

Manganèse en milligrammes pour 100 grammes d'organes frais.

ORGANES PRÉLEVÉS	LAPINS NUMÉROS				
	1	2	3	4	5
	Normal	Cl_2 Mn voie buccale	SO_4 Mn voie buccale	SO_4 Mn injecté	Mn O_4 K injecté
Foie	0,08	6,3	0,31	11,12	0,02
Cœur	0,03	61,9	0,46	4,75	5,1
Reins	0,01	9,5	0,45	3,58	0,47
Poumons	traces	2,75	0,14	2,34	0,81
Cerveau	0,67	0,44	1,36	1,10	0,13
Rate	traces		traces	4,2	2,9
Muscles	0,10	0,43	0,23		0,40
Sang	traces		0,18	2,8	0,19
Peau et Poils	traces	3,60	0,30		0,28
Bile	0,30	10,8			
Testicules ou Ovaires	0,02	1,61	traces	1,6	traces
Surrénales	traces	50,6	traces	5,0	10,9
Os	traces	0,46	traces	0,96	traces
Moelle osseuse		10,3		6,33	

Les résultats mentionnés dans le tableau I montrent que :

a) le chlorure de manganèse administré à hautes doses, par voie buccale, provoque la mort de l'animal et se localise principalement dans le cœur, les reins, le foie. Mais il faut signaler de plus, la teneur élevée des surrénales, de la moëlle osseuse, de la bile et de la peau. Le cerveau, par contre, a une teneur normale ; b) le sulfate de manganèse absorbé journellement, à doses modérées, ne donne qu'une légère imprégnation de tout l'organisme ; c) après injection intramusculaire, au contraire, il se rencontre en proportion élevée, dans de nombreux organes, en particulier le foie, mais avec une prédominance marquée pour les surrénales, la moëlle osseuse et la rate ; d) l'injection de permanganate, ayant provoqué un abcès causant la mort de l'animal, est *caractérisée* par une teneur élevée de la rate, du cœur, et surtout des surrénales, qui présentaient d'ailleurs, à l'autopsie, une coloration brunâtre.

Tableau II

Manganèse en milligrammes pour 100 grammes d'organes frais.

ORGANES PRÉLEVÉS	LAPINS NUMÉROS 6	7	8	9	10
	MnO_2 par voie buccale			Suspension huileuse de MnO_2 par voie œsophagienne	
	2 mois	3 mois	5 mois	3 doses	6 doses
Foie	3,92	0,94	0,95	1,26	1,17
Cœur	0,27	1,87	2,5	3,8	4,38
Reins	1,00	1,35	1,90	1,1	4,99
Poumons	0,07	0,80	1,7		
Cerveau	1,07	3,01	5,8	0,66	1,26
Rate	traces	traces	traces	0,23	8,12
Muscles	0,54	0,47	0,45		
Sang		0,25	0,26		0,69
Peau et Poils	1,49	2,20	3,9		1,13
Bile	25,4		54		
Testicules	0,71	0,41	11,9		
Surrénales	traces		18,8		traces
Os	0,95	0,34			0,20
Moelle osseuse	3,45				1,66

Le Tableau II résume la répartition du manganèse chez les animaux ayant absorbé le bioxyde par voie buccale, on remarque une augmentation de la teneur des principaux organes en rapport avec la durée du traitement, ceci est particulièrement net pour le cerveau ; les teneurs

du muscle et du sang sont, par contre, sensiblement constantes. La bile présente une concentration élevée, en rapport sans doute avec son rôle de voie d'élimination, il en est de même de la peau et des poils.

TABLEAU III

Manganèse en milligrammes pour 100 grammes d'organes frais.

ORGANES PRÉLEVÉS	LAPINS NUMÉROS 11 12 13 — INHALATION DE MnO_2			COBAYE 14 — INHALATION DE MnO_2 240 HEURES ET ALIMENTATION CHARGÉE DE MnO_2
	50 heures	125 heures	300 heures	
Foie	0,45	1,11	1,5	2,2
Cœur	1,00	2,84	3,06	3,1
Reins	0,71	1,35	3,04	3,4
Poumons	2,4	3,8	3,2	1,2
Cerveau	0,9	0,68	1,52	5
Rate		traces	traces	4,0
Muscles	1,05			
Testicules	0,30	0,39	0,67	0,86
Surrénales	traces	traces	2,5	1,3
Os	1,2	0,78	1,7	7,0
Moelle osseuse	0,64	1,3	10,8	4,0

Dans le Tableau III figurent les teneurs en manganèse des organes d'animaux soumis aux inhalations de poussière de bioxyde ; cette fois encore il y a augmentation progressive, en rapport avec la durée du traitement, principalement dans le cœur, le rein, le poumon et le cerveau. La teneur des surrénales et de la moelle osseuse est également importante.

EN RÉSUMÉ, les expériences de A. C. LEMOS ont à nouveau montré la toxicité des sels solubles de manganèse injectés ou absorbés à haute doses ; par contre, le bioxyde de manganèse ingéré ou inhalé ne paraît pas avoir eu d'effet toxique immédiat, les animaux ont été sacrifiés ou sont morts accidentellement ; ils présentaient souvent à l'autopsie des signes d'atteinte hépatique et rénale. L'étude de la répartition du métal dans l'organisme a montré qu'un traitement prolongé amenait une imprégnation des tissus et surtout du cerveau. Mais un fait important réside dans les hautes teneurs recontrées fréquemment dans de petits organes : surrénales, moelle osseuse, testicules, rate, qui pourraient, avec la localisation signalée au niveau des centres nerveux, expliquer les accidents constatés chez les ouvriers exposés à l'absorption prolongée de quantités importantes de produits manganiques.

Enfin, dans le cas particulier des femelles gravides, Vignes (1924), reprenant des travaux antérieurs de Bargero (1906) a étudié le passage du manganèse à travers le placenta vers le fœtus. Après injection d'une solution aqueuse de sulfate de manganèse à des cobayes femelles, le placenta et les fœtus ont été calcinés et le manganèse dosé. Dans tous les cas, la quantité de manganèse retrouvée dans le fœtus est d'un petit nombre de micro-milligrammes, quantité insuffisante, conclut l'auteur, pour en déduire une application thérapeutique.

CHAPITRE IV

ÉLIMINATION

Wickert, en 1858, décèle la présence de manganèse dans la bile d'un chat, 6 heures après l'absorption de 1,5 g. de sulfate de manganèse. Merti et Luchsinger, en 1882, insistent sur le fait que les vomissements et la diarrhée, de même que l'action irritante locale sur l'intestin, visible à l'autopsie, se produisent après administration parentérale. Ils en déduisent que l'élimination du manganèse peut se faire par la muqueuse intestinale.

Ce n'est qu'en 1906, que Bargero d'une part, Benedetti d'autre part, étudièrent l'élimination du manganèse par la bile. L'analyse qualitative de cette sécrétion effectuée par le premier de ces auteurs sur un chien auquel il avait injecté 0,396 g. de citrate de manganèse, après avoir fait une fistule biliaire, puis prélevé cinq gouttes de bile de temps en temps (après l'absorption), a fourni une réaction négative 9 heures après l'injection, une réaction excessivement faible entre la 11e et la 12e heure, puis très nette à la 13e heure. Bargero a également trouvé que douze heures après l'introduction d'une certaine quantité de manganèse, on décèle dans la bile 0,0012 g. p. 100 de métal, c'est-à-dire le même pourcentage que dans le sang au même moment. Alors que dans le contenu intestinal, l'auteur signale 0,0189 p. 100, de plus, il indique que l'élimination biliaire du manganèse est directement proportionnelle à la valeur du dépôt qui s'est formé dans le foie. L'élimination par voie rénale existe, mais elle est très faible.

Benedetti obtint également des résultats confirmant les précédents, en constatant en effet, que des organes où il se fixe, le manganèse s'élimine par les voies d'excrétion et principalement par la bile. Il a remarqué à ce sujet — comme Novi l'avait observé pour le fer, en 1889 — que l'élimination maximum par la bile est due à l'injection de petites doses ; les doses fortes faisant diminuer, voire cesser, après quelques jours, l'élimination.

La paroi intestinale constitue une excellente voie d'élimination, ce qui explique la grande richesse en manganèse des urines et des fèces ;

le métal décelé dans les parois intestinales ne représentant pas exclusivement la quantité de manganèse qui se trouve en voie d'élimination, mais une partie en voie d'absorption provenant de la sécrétion biliaire.

Ainsi le manganèse, même à faible dose, est absorbable par la muqueuse digestive, et comme sa présence dans les aliments est constante, il en résulte qu'il y a apport alimentaire quotidien de ce métal dans l'organisme. La répartition du manganèse dans ces conditions d'absorption, est précisément celle qui nous est révélée par le dosage de ce métal dans les tissus normaux.

En 1912, Piccinini a confirmé l'importance de la voie intestinale pour l'élimination du manganèse, la voie rénale n'étant vraiment que secondaire.

G. Bertrand et F. Medigreceanu (1912) ont observé à leur tour, que le manganèse est principalement éliminé par la muqueuse du tube digestif et par la bile ; ils ont, en effet, trouvé beaucoup de manganèse dans les matières fécales des sujets d'expérience pendant la période des injections sous-cutanées : sur un lapin de 2.500 g. dons les matières renfermaient avant injection 0,431 g. d'azote et 1,250 mg. de manganèse, les auteurs ont obtenu, après injection de 0,005 de manganèse par kilogramme et par jour : 0,801 g. d'azote et 5 mg. de manganèse ; une petite quantité du métal passerait également dans les reins, pour être éliminée par l'urine.

Les auteurs concluent qu'il est fort probable que les mêmes modes d'élimination se produisent chez les animaux pour les petites quantités de manganèse qui s'introduisent par les aliments.

Sollmann (1917), après introduction de manganèse dans l'organisme *per os* ou par voie parentérale, décèle encore une élimination surtout marquée par la vésicule biliaire et le tube digestif (le métal étant décelé à l'état de sulfure dans les fèces) et ce, dès la troisième heure après administration du produit.

En 1925, Handowsky, Schulz et Staemmler, après injection sous-cutanée de 50 milligrammes de manganèse (H Cl) par kilogramme chez le lapin, le cobaye et la souris, retrouvent 50 p. 100 du manganèse dans les selles ; les organes les plus riches en métal sont le cerveau et la rate et, dans un cas, le système osseux.

Caujolle, en 1929, a observé à deux reprises sur deux chiens chloralosés chez lesquels il avait pratiqué une injection intraveineuse de Cl_2 Mn (20 à 30 cm3 d'une solution à 2 p. 100) que la recherche du manganèse pratiquée sur la bile était négative. L'auteur, cependant, ne

conclut pas à l'élimination ou à la non élimination par la bile du manganèse injecté sous forme de sel par la voie intraveineuse. Il admet simplement que si cette élimination se produit, elle ne se fait pas d'une manière très rapide (exigeant au moins 2 heures).

Dans les recherches déjà citées de A. C. Lemos (1938) sur le lapin, on note également les résultats suivants en ce qui concerne la bile :

1° Lapin normal : 0,30 mg. de manganèse pour 100 grammes ;

2° Lapin ayant reçu par voie buccale 5,50 g. de chlorure de manganèse en solution, en cinq jours, et mort après une phase comateuse de plusieurs heures : 10,8.

3° Lapins ayant absorbé du bioxyde de manganèse mélangé à leur ration alimentaire à la dose de 1 à 2 g. par jour, pendant deux mois : 25,4 ; pendant cinq mois : 54.

En définitive, le manganèse s'élimine assez rapidement de l'organisme dans lequel il a été artificiellement introduit. Dans un cas de G. Bertrand, tout le manganèse injecté était presque entièrement éliminé 30 jours après la fin du traitement. Par contre, d'après Sollmann, la teneur de l'organisme en manganèse ne varie pas au cours d'une alimentation privée de ce métal, probablement parce qu'alors, son élimination subit un ralentissement considérable et peut-être même un arrêt.

Une faible proportion du manganèse passe à travers les reins et se déverse dans l'urine. Le tube digestif (muqueuse intestinale et sécrétion biliaire) constitue donc la principale voie d'élimination du manganèse que l'on retrouve en quantité abondante et de façon précoce dans le contenu intestinal à l'état de sulfure.

CHAPITRE V

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les lésions anatomo-pathologiques déterminées par l'administration de manganèse ont été étudiées par un certain nombre d'auteurs. Dès 1883; KOBERT avait noté que l'intoxication par le manganèse, comme celle due à la plupart des métaux lourds, produit des phénomènes de néphrite.

D'après MARSHALL-FINDLAY (1924), l'administration parentérale d'une dose de 10 à 60 milligrammes de chlorure de manganèse produit la mort d'un lapin en 24 ou 48 heures. L'examen anatomique montre une hépatique aiguë avec foyers de nécrose et dégénérescence graisseuse. Dans une deuxième série d'expériences, il étudia sur dix lapins les effets d'injections sous-cutanées répétées de 5 milligrammes pratiquées tous les deux jours. A l'autopsie, on constatait parfois une teinte ictérique des tissus sous-cutanés. Le foie était un peu augmenté de volume, lisse et plutôt friable, d'une couleur rouge sombre. La capsule n'était pas épaissie et n'adhérait pas aux organes voisins. La rate était de dimensions normales, mais d'une coloration rouge pourpre. Les reins étaient pâles. L'aspect des poumons, du cœur, du pancréas, des surrénales, de l'intestin, ne se montrait pas modifié. A l'examen microscopique du foie, on constatait un dégénérescence graisseuse à la périphérie des lobules ; l'étendue de la dégénérescence semblait dépendre de l'intervalle écoulé entre la dernière injection et la mort : elle était plus grande lorsque l'animal avait été tué peu d'heures après l'injection. Les vaisseaux contenus dans les espaces portes étaient congestionnés. On trouvait dans ces espaces portes de nombreuses cellules rondes en rapport avec un tissu fibreux néofromé. Ce tissu fibreux n'existait d'abord à la périphérie des lobules qu'au niveau des espaces portes. La cirrhose était très nettement monobulaire. Les canaux biliaires étaient dilatés et les cellules épithéliales montraient de nombreuses figures de mitose. Cet épithélium avait parfois un aspect plissé. Les mêmes lésions hépatiques furent obtenues chez des rats et des cobayes.

A côté des lésions hépatiques et des lésions rénales, l'expérimentation a montré chez l'animal la toxicité du manganèse pour le système nerveux central et en particulier pour le corps strié. Le syndrôme Parkinsonnien que l'on observe chez l'homme put, en effet, être reproduit chez le singe par Mella (1923) ; les lésions anatomiques que cet auteur d'une part, Grünstein et Popowa (1929) d'autre part, obtinrent sur des singes et des lapins sont très comparables à celles que Rokuro Ashizawa (1927) put noter au cours de l'autopsie de son malade.

De ce fait, les hypothèses pathogéniques qui furent envisagées par les expérimentateurs s'appliquent sans doute, dans une certaine mesure, à l'intoxication humaine. La coexistence de lésions hépatiques identiques et de lésions nerveuses analogues se rencontrent dans la maladie de Wilson et le manganisme chronique. D'après Stanley Bornes et Weston Hurst (rapportée par J. R. Charles), la dégénérescence lenticulaire de la maladie de Wilson n'apparaîtrait qu'après la cirrhose monobulaire. J. R. Charles considère qu'il doit en être de même dans l'intoxication manganique.

Si l'on admet cette hypothèse, deux mécanismes peuvent être envisagés :

L'atteinte de la fonction antitoxique du foie peut laisser leur caractère toxique à des produits d'origine alimentaire ; la désintégration des cellules hépatiques peut donner naissance à des produits toxiques. Ces poisons, quelle que soit leur origine, posséderaient une affinité nerveuse particulière et élective. Il faut cependant remarquer, qu'au cours des insuffisances hépatiques et des cirrhoses habituelles alcooliques, par exemple, les manifestations nerveuses que l'on trouve dans la maladie de Wilson et le manganisme chronique ne se produisent pas.

Le mécanisme que J. R. Charles (1927) considère comme probable est différent ; le foie à létat normal produirait une hormone nécessaire à certains éléments nerveux. Dans la maladie de Wilson et l'intoxication manganique par suite de l'altération du parenchyme hépatique, cette hormone devenue impropre à remplir son rôle physiologique ou secrétée en quantité insuffisante ne permettrait plus la vie des éléments nerveux. J. R. Charles a fondé sur cette hypothèse une méthode thérapeutique qui lui a paru efficace : ingestion quotidienne de une à deux onces de foie crû.

Grünstein et Popowa (1929), opérant sur des lapins, constatèrent toujours des lésions vasculaires en même temps que la dégéné-

rescence de certains groupes cellulaires. Ils se demandèrent si les lésions nerveuses n'étaient pas secondaires aux altérations vasculaires, mais ils conclurent par la négative. En effet, si le maximum des lésions cellulaires siège dans le corps strié, les lésions vasculaires n'y sont pas plus considérables que dans d'autres régions du cerveau, le cortex par exemple. D'autre part, la topographie des lésions manganiques est très particulière et diffère profondément de ce que l'on observe dans d'autres intoxications atteignant le système vasculaire au même titre que le manganisme. Ces auteurs estiment donc que les altérations cellulaires sont primitives et ne résultent pas des lésions vasculaires.

Il faut d'ailleurs remarquer que, dans l'intoxication humaine, les vaisseaux du cerveau semblèrent, à l'autopsie, sensiblement normaux.

Les auteurs sont revenus à différentes reprises sur ces actions hépatiques et vasculaires du manganèse. En 1925, Handowsky, Schulz et Staemmler soulignent la dégénérescence graisseuse des cellules de Kupffer. Hendrych et Klimesch (1935) constatent qu'au cours de l'intoxication chronique par le manganèse, les lésions hépatiques et les altérations rénales sont plus fréquentes que dans l'intoxication chronique par le fer. Santesson (1938) indique que l'intoxication chronique réalisée au moyen du sulfure de manganèse provoque des hémorragies et des nécroses localisées dans le foie. D'après Hjarre, ces nécroses hépatiques seraient dues à des modifications pathologiques des éléments figurés du sang et les hémorragies seraient en rapport avec des lésions des parois capillaires.

Chez l'homme, l'intoxication chronique n'étant pas mortelle, le nombre des autopsies pratiquées jusqu'ici est très faible et l'anatomie pathologique ne semble pas encore parfaitement connue. On a cependant signalé des lésions du système nerveux central avec prédominance au niveau du corps strié et du noyau lenticulaire, une dégénérescence des fibres longitudinales de la protubérance et de profondes altérations hépatiques et parfois rénales.

CHAPITRE VI

ACTION SUR LES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES ET LES ÉLEMENTS FIGURÉS DU SANG

Depuis longtemps, on a souligné l'influence du manganèse sur les phénomènes d'hématopoïèse. D'après Debierre (1885), le manganèse jouit de propriétés hématogènes ; en effet, sous l'action du lactate de manganèse — si le taux de l'urée s'est abaissé — le nombre des hématies s'est accru, chez un chien de 2.500.000 à 3.200.000 et le titre en hémoglobine a également augmenté de 0,053 à 0,058 ; ces résultats indiquent donc que le manganèse favorise la rénovation globulaire.

De même, en 1898, Bendini admet qu'il y aurait, sous l'influence du manganèse, augmentation de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies.

En 1915, Manfroni, effectuant des recherches sur le contenu des organes hématopoïétiques, a constaté, à la suite de l'administration de nucléinate de manganèse :

1° Une hyperthermie intense, brusque, peu persistante ;

2° Une hypoglobinémie sensible, non élevée, brusque, de brève durée ;

3° Une leucocytose assez intense, évoluant graduellement, de brève durée ;

4° Une réaction indophénolique, nette, brusque, assez longue.

Etudiant plus particulièrement l'influence exercée par le manganèse sur quelques organes hématopoïétiques, l'auteur eut soin de choisir des sujets différents entre eux par le sexe et l'âge, pour mieux éviter les erreurs éventuelles. A la suite de nombreuses expériences, l'auteur conclut ainsi :

« 1. — Les organes hématopoïétiques soumis à l'action du nucléinate de manganèse subissent des modifications qui apparaissent sous forme régénératrice ;

« 2. — La réaction ne s'effectue pas dans tous ces organes avec la même activité :

« La moelle osseuse subit la plus plus profonde modification et réagit plus promptement que les autres organes, constituant une véritable hyperplasie orthoplastique, ce sont les normoblastes, myélocytes éosinophiles qui dominent, on trouve également quelques myéloblastes, des myélocytes ; dans la moelle osseuse, il est en outre, toujours possible d'observer un certain degré d'hyperémie, correspondant à une état hyperplastique ».

La rate ne subit que de faibles modifications et les ganglions lymphatiques réagissent moins vivement encore.

Tous ces faits permettent évidemment de déduire que le manganèse, même à dose relativement faible est un excitant des organes hématopoïétiques, déterminant spécialement dans la moelle osseuse, une plus grande activité génératrice des divers éléments.

Corridi (1918) étudie l'action du manganèse colloïdal qu'il appelle *manganase* sur l'hématopoïèse ; chez les animaux expérimentés, il constate, non seulement l'élévation de la température, mais surtout une importante augmentation du nombre des leucocytes ; l'absorption de fortes doses de « *manganase* » étant toujours suivie de réactions moins évidentes que l'absorption de faibles doses, ce qui semble résulter d'un excès de stimulation sur les organes hématopoïétiques.

Le manganèse constituerait donc un élément hématogène et, comme tel, il doit jouer un rôle important dans le processus d'infection del'organisme. Les essais thérapeutiques semblent apporter un élément de confirmation aux recherches pharmacologiques ; de nombreuses expériences auraient permis de constater que le manganèse possède également en clinique, la propriété d'augmenter le taux d'hémoglobine, propriété s'appliquant non seulement dans les états morbides du sang, mais aussi à l'état physiologique.

Coronedi (1920) pense que le manganèse colloïdal augmente le nombre des globules blancs qui fixent le manganèse.

Lemoine (1921) constate, sous l'influence du nucléïnate de manganèse, un accroissement de la capacité oxydante du sang.

En 1923, Schwarz et Pagels montrent que la pyrolusite naturelle provoque un accroissement du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies dans le premier mois, une diminution dans les mois suivants.

Titus, Caves et Hugues (1928) ont effectué des essais sur le rat soumis à un régime de lait entier complété par des additions de fer, puis de cuivre ou de manganèse. Ils montrent que, dans ces conditions,

les deux dernières substances possèdent, en ce qui concerne l'édification de l'hémoglobine, une action sensiblement égale qui se trouve encore accrue du fait de leur action simultanée. Dans des expériences analogues, Titus et Hugues, en 1929, ont établi que les rats mis au lait de vache sans supplément, présentent rapidement de l'anémie ; l'addition de fer (pur ou sous forme de chlorure) est sans effet, sauf quand les animaux ont reçu au préalable, pendant cinq semaines, un supplément de chlorure de manganèse ou de sulfate de cuivre, ce qui est en faveur de l'accumulation dans l'organisme de ces substances favorisant l'utilisation du fer dans l'hématopoïèse.

Dans un sens opposé, Underhill, Orten et Lewis (1931), étudiant de façon rigoureuse l'influence des différents métaux sur l'anémie de nutrition du rat, expérimentalement provoquée, aboutissent à la conclusion suivante :

Le fer pur, seul, se montre sans activité. Donné comme suppléments, le cobalt, le nickel, le zinc et le manganèse ne produisent aucun changement, seul le cuivre supplémente efficacement le fer.

Ces conclusions semblent confirmées par les expériences de Mitchell et Miller, effectuées la même année :

L'addition exclusive de fer au régime lacté producteur d'anémie entraîne une augmentation du taux de l'hémoglobine du sang des rats traités, mais si le sel de fer utilisé est pur, cette augmentation reste limitée. L'addition de manganèse à des doses allant de 0 mg. 01 à 0 mg. 1 s'est montrée sans effet.

Dans des conditions, il est vrai différentes, Kleinberg, en 1934, apporte à nouveau au contraire, un certain nombre d'arguments en faveur de l'action hémopoïétique du manganèse chez l'animal. Le cobalt (chlorure ou nitrate) exerce chez le lapin, en injections sous-cutanées, un véritable effet hémopoïétique se traduisant par un taux élevé en réticulocytes, apparition de normoblastes en division dans le sang circulant ; anisocytose, polychromatophilie, développement d'une véritable éosinophilie, lymphocytose transitoire, légère basophilie et légère lymphopoïèse. L'addition de manganèse au cobalt renforce l'effet hématopoïétique du cobalt et produit en outre une érythremie. La combinaison du cobalt au manganèse semble être moins toxique que la stimulation équivalente par le cobalt seul.

Des expériences encore plus récentes (1938) ont été faites par Polonovsky et Briskas sur l'action hémopoïétique de plusieurs métaux dont le manganèse. Ils utilisent comme matériel expérimental de jeunes ratons rendus anémiques par un régime exclusivement lacté poursuivi

pendant 33 jours (première période, dite d'anémie provoquée) placés (après avoir été séparés en lots) dans des cages entièrement en verre et mis à l'abri de tout contact métallique et des poussières de l'atmosphère. Jusqu'à la fin de la deuxième semaine, les ratons sont nourris avec du lait crû entier « spécial » contrôlé, à partir de cette date, on leur donne de ce même lait, mais demi-écrémé. Ils ont été pesés toutes les semaines, et en même temps une prise de sang était effectuée en vue du dosage de l'hémoglobine (hémoglobinomètre Gowers-Sahli) et de la numération des hématies (pipette de Thoma).

Comme Gowers-Sahli, la deuxième période (dite de traitement) dura trois semaines au cours desquelles le lait fut toujours bouilli pendant une heure à l'autoclave et entièrement écrémé. Un des lots de ratons reçut pendant 10 jours quotidiennement une solution de 1 mg. de Cl_2 Mn, puis pendant deux autres semaines une solution de 2 mg.

Enfin, pendant une troisième période ils introduisent du fer pur à la dose de 1,5 mg. pendant 12 jours.

Rats soumis au régime témoin.

Jours de l'expérience	Poids en gr.	Quantité de Cl_2 Mn	Hémoglobine p. 100	Hématies par mm3	Leucocytes par mm3
1	35	0	85	8.450.000	12.000
7	43	0	85	7.545.000	13.000
14	55	0	65	6.800.000	13.000
33	60	0	56	5.850.000	17.000
43	75	0	47	4.500.000	28.000
51	75	0	42	4.500.000	17.000
59	70	0	38	3.900.000	38.000
66	65	0	30	3.500.000	———
69	60	0	25	2.800.000	30.000
79	58	0	23	2.800.000	23.000

Rats soumis au régime manganique.

Jours de l'expérience	Poids en gr.	Substances ingérées	Hémoglobine p. 100	Hématies par mm3	Leucocytes par mm3
1	35	0	85	7.600.000	23.000
7	42	0	80	6.000.000	18.000
14	50	0	74	5.640.000	14.000
33	70	0	37	4.650.000	24.000
43	76	Cl_2 Mn 1 mg. par jour	45	6.040.000	32.000
51	72	Cl_2 Mn 2 mg. par jour	55	5.100.000	62.000
66	93	Fe 1,5 mg. par jour....	60	6.120.000	30.000
69	91	Fe 1,5 mg. pendant 12 jours	60	6.480.000	30.000

Ce tableau montre que, du 33e au 43e jour, l'administration de 1 mg. de Cl_2 Mn *pro die* a provoqué une légère augmentation de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges, l'introduction de 2 mg. par jour provoque ensuite une légère augmentation de l'hémoglobine qui passe de 45 p. 100 le 43e jour à 55 p. 100 le 51e jour, tandis que les hématies diminuent. Devant ce résultat peu accusé, les auteurs introduisent du fer pur à la dose de 1,5 mg. pendant 12 jours. Mais là encore, l'élévation du nombre des hématies qui passent de 5.100.000 à 6.480.000 et du taux de l'hémoglobine qui passe de 55 à 60 est peu importante.

Comment peut-on expliquer l'échec du traitement ferrique ?

Il faut tenir compte du fait que l'anémie est ici très grave et que par conséquent les réserves ferro-cupriques de l'organisme devaient être épuisées. Aussi, les auteurs ont-ils constaté dès le début du traitement manganésien, une légère régénération de l'hémoglobine et des hématies due vraisemblablement aux traces de fer introduites et à leur action sur les minimes réserves cupriques encore existantes. Mais l'introduction du fer pur pendant les 12 derniers jours n'a été suivie d'un effet, les réserves cupriques étant alors épuisées.

Ces expériences ne permetent donc pas d'attribuer au manganèse un pouvoir antianémique chez le rat, analogue à celui antérieurement décrit par certains auteurs.

Enfin, chez l'homme, c'est-à-dire chez les ouvriers soumis aux vapeurs de manganèse, J. R. Charles a cité en 1922, un cas où le taux d'hémoglobine était tombé à 75 p. 100. Par contre, Davis et Huey, en 1921, avaient noté dans une de leurs observations une polyglobulie (5.640.000 hématies par mm3) que ces auteurs attribuèrent à une intoxication oxycarbonée associée à une intoxication manganique. D'après un examen portant sur quinze travailleurs, Schwarz considère l'hyperglobulie (de 5 à 9.000.000 par mm3) et une légère augmentation du taux de l'hémoglobine comme normales au début de l'intoxication manganique et au contraire, l'anémie comme étant de règle lorsque l'intoxication est plus grave ou plus ancienne.

CHAPITRE VII

ACTION SUR LE CHIMISME HUMORAL

Si l'action du manganèse sur les éléments figurés du sang a été étudiée à maintes reprises, par contre on ne possède que peu de renseignements sur son influence vis-à-vis de la composition chimique du sang et des humeurs et les principaux métabolismes.

Laschkewitz, en 1866, avait signalé l'augmentation de l'excrétion azotée urinaire ; un peu plus tard, Kobert notait une quantité considérable d'urée dans l'urine des animaux ayant reçu de fortes doses de manganèse en injections sous-cutanées. Par contre, Debierre, à la suite d'ingestion ou d'injections sous-cutanées d'acétate de manganèse chez le chien, a indiqué une diminution du taux de l'élimination de l'urée.

Dans des recherches comparatives se rapportant à l'action des différents métaux sur l'hyperglycémie alimentaire, Vogel, en 1936, concluait que contrairement au cuivre et au zinc qui exerçaient une action inhibitrice, l'action du manganèse était nulle à cet égard.

Lecoq et Villette (1933) ont expérimenté sur des lots de rats blancs de 35 à 45 grammes, soumis pendant 6 à 8 jours au régime rachitigène de Randoin-Lecoq, que l'on corrige ensuite avec des doses de phosphate disodique allant de 0,80 à 2 g. p. 100 de ration. Si on ajoute à l'alimentation de certains lots 2 p. 100 de CO_3 Mn, H_2O, en plus de la dose phosphate disodique, on constate, avec contrôles radiographique et anatomo-pathologique à l'appui, que cette adjonction de manganèse est capable de rendre inefficace des quantités relativement considérables de phosphate disodique. Cette propriété inhibitrice du manganèse vis-à-vis de l'action antirachitigène de l'ion P^2O_5 persiste lorsque cet anion lui est associé sous forme d'orthophosphate manganeux. De même que Fe^{+++} et Bi qui partagent la même propriété, Mn exerce donc, dans les limites des expériences précédentes, une action antifixatrice très nette vis-à-vis du calcium.

CHAPITRE VIII

ACTION SUR LA CROISSANCE ET LES SECRÉTIONS

D'après Levine et Sohm (1924), le manganèse exercerait une action favorable sur la croissance du rat. Par contre, Orent et Mc Collum (1931) indiquent que dans leurs expériences les courbes de croissance des rats soumis à un régime alimentaire sans manganèse sont identiques à celles des animaux recevant de ce métal.

En ce qui concerne l'influence du manganèse sur le fonctionnement des glandes à sécrétion interne, signalons les expériences de Kemmerer, Eljehvem et Hart (1931) d'après lesquelles une ration composée de lait de vache entier additionné de fer et de cuivre se montre insuffisante pour assurer la reproduction des souris ; l'adjonction des traces de manganèse (0,01 mg. de métal sous forme de chlorure) l'améliore grandement et permet l'évolution normale du cycle oestral chez les animaux ainsi alimentés.

Certaines observations de Orent et Mc Collum ont suggéré l'hypothèse d'une intervention du manganèse dans la production d'une hormone du lobe antérieur d'hypophyse, essentielle pour le fonctionnement du testicule et pour le fonctionnement et le développement de la glande mammaire.

Van Donk, Steenbock et Hart (1933) ont indiqué, que le pouvoir manifesté par les implantations pituitaires de stimuler le développement ovarien chez les rats femelles n'est pas augmenté par l'addition de manganèse à une alimentation composée de lait avec adjonction de cuivre et de fer.

La première génération de rats soumis à une alimentation composée de lait, avec addition de cuivre et de fer peut se reproduire pendant deux ans (Keil et Nelson, 1934). Une seconde génération soumise à la même alimentation ne s'est pas reproduite, mais l'addition de mélange de sels de Daniels et Hutton a eu un effet favorable sur la reproduction de la deuxième génération soumise au lait, cuivre et fer. L'addition de $SO_4Mn, 4H_2O$ à une alimentation de lait, cuivre et fer rend la

reproduction possible pour la deuxième génération. L'addition de Mn, de Si et de Al à une alimentation de lait, cuivre et fer modifie sa valeur nutritive de telle sorte que la reproduction se produit dans la deuxième génération. Bien que le mélange salin de DANIELS et HUTTON améliore la reproduction quand il est ajouté au lait, cuivre et fer, néanmoins la reproduction n'est pas spécialement normale dans les générations suivantes. La sixième génération a été stérile. L'addition de sucrose au lait, cuivre et fer donne des résultats plus faibles que ceux donnés par le lait, cuivre et fer seuls.

Nous plaçons ici un certain nombre d'expériences effectuées *in vivo* et *in vitro* et plus ou moins relatives au phénomène de croissance.

— L'injection intra-péritonéale d'acétate de manganèse n'exerce pas d'effets sur la croissance du carcinome de Hyde du rat (MAXWELL et BISCHOFF, 1931).

— L'action du manganèse sur les cultures d'embryon de poulet a été envisagée par VERNE et SANNIÉ, en 1933.

Les métaux alcalins, alcalino-terreux ainsi que le Mg et Mn sont peu toxiques. Les plus actifs sont Am, Si et Ba. An contraire, les métaux lourds sont toxiques à des degrés variables. La toxicité varie suivant que le métal est mis en contact avec le milieu de culture ou que la culture est immergée dans la solution du métal. Généralement, la toxicité est plus grande dans le second cas que dans le premier.

Les auteurs opèrent sur des cultures de fibroblastes provenant de cœur d'embryon de poulet de 8 à 10 jours. Le manganèse était utilisé sous forme de chlorure ($Mn\ Cl_2$, $4H_2O$ qui renferme 35,84 p. 100 de Cl).

On observe une diminution progressive de la croissance jusqu'à la concentration N/120 (1 pour 600). A partir de N/180 (1 pour 900) apparaît la dégénérescence graisseuse. Seuls les métaux lourds (sauf Mn) présentent pour les cellules cultivées *in vitro* une toxicité importante.

Enfin, en ce qui concerne les sécrétions externes, GOULDEN et GMELIN auraient signalé une augmentation très nette dans l'écoulement de la bile, sous l'influence de certaines doses de manganèse.

CAUJOLLE (1929) a observé, à deux reprises sur deux chiens chloralosés chez lesquels il avait pratiqué une injection intraveineuse de Cl_2 Mn (20 à 30 cm3 d'une solution à 2 p. 100), la diminution ou même la suppression de l'écoulement biliaire.

Ces divergences doivent s'expliquer très vraisemblablement par l'existence de conditions expérimentales différentes.

CHAPITRE IX

ACTION SUR LES PHÉNOMÈNES D'IMMUNITÉ

Après Rogers qui a démontré l'action destructrice du permanganate de potassium sur le venin de cobra, Hellbert (1920) s'est demandé si le manganèse n'aurait pas une action analogue vis-à-vis de la toxine tuberculeuse. Quelque temps plus tard, Kerizoré (1921) écrivait que grâce à son manganèse la « bactioxyne » agissait sur le bacille de Koch et les saprophytes qui l'accompagnent.

Le Fèvre de Arric, étudiant l'action des colloïdes sur la staphylotoxine et la staphylolysine, a remarqué que parmi cinq métaux colloïdaux : Ag, Au, Pt, Mn et Fe, le fer et tout particulièrement le manganèse ont diminué l'activité d'une staphylotoxine obtenue au moyen de cultures sur sang cuit ; d'autre part, le manganèse s'est montré d'un pouvoir inhibiteur réel sur les propriétés hémolytiques de cette même préparation. On sait du reste, depuis longtemps, l'influence très considérable que peuvent avoir sur le développement des microbes (Raulin, Biernacki, Bertrand, etc...) et sur certaines de leurs manifestations vitales telles la fermentation, la formation d'acides (Richet, Duclaux, Bertrand, etc...), la présence de certains sels métalliques dans les milieux de culture. D'après ces recherches, il apparaît nettement, que de tels éléments peuvent influencer la formation de toxines bactériennes.

Walbum (1921) a indiqué que l'injection d'une solution N/2 de Cl Mn à la dose de 10 cm3, effectué sur des chevaux immunisés contre la diphtérie et poursuivie quotidiennement pendant les deux ou trois semaines qui précèdent la saignée, produisait, « dans la majorité des cas, un accroissement considérable de la concentration en antitoxine ». D'autre part, « chez des sujets anciens, chevaux immunisés contre la diphtérie et qui présentaient depuis un mois une chute continue, ces injections ont déterminé, dans certains cas, des élévations de la concentration du sang en antitoxine plus considérables que celles qu'on n'avait jamais obtenus au moyen de l'immunisation habituelle, mettant en œuvre la seule toxine ».

Expérimentant sur des chèvres immunisées contre la diphtérie, le même auteur a également constaté que l'injection intraveineuse de 25 cm3 d'une solution N/100 de Cl_2 Mn augmentait considérablement la production de l'antitoxine. On voit donc qu'en définitive, les injections de Cl_2 Mn provoquent chez les animaux producteurs de sérum, une augmentation très marquée du pouvoir antitoxique du sérum.

Il constate également que le chlorure de manganèse augmente la production de l'agglutinine du *Bacillus coli* dans l'organisme animal (chèvre).

Walbum (1921), étudiant l'action de divers sels métalliques sur la production de staphylolysine, constate que les sels de Mg, Mn, Ni, Cd, Au et Pt, introduits à des concentrations convenables dans les milieux de culture, ont une action favorisant la production de staphylolysine, tandis que d'autres, et notamment le sel de Ca, exercent une influence fortement retardatrice. Voici les chiffres trouvés pour le SO_4 Mn :

	Titre de la solution	Solution saline en cm3	Lysine unit.		Titre de la solution	Solution saline en cm3	Lysine unit.
SO4 Mn	N	1,0	13	SO4 Mn	N	0,05	256
—	—	0,5	29	—	—	0,01	286
—	—	0,1	238				

Le même auteur, la même année, entreprit une série d'études relatives à l'action exercée par le Cl_2 Mn sur la production des toxines diphtériques. Le bouillon de culture se préparait avec de la viande de Veau, fermentée par le Colibacille, qu'on additionnait de 1,5 p. 100 de peptone de Witte, de 0,5 p. 100 de Cl Na et de 0,2 p. 100 de sucre inverti. Le bouillon mis à l'autoclave présentant son acidité normale (pH = 6,2 environ, était alcalinisé ensuite par l'addition de « sodium calciné stérilisé » (jusqu'à obtention d'un pH = 7,2 à 37°). En même temps que le « sodium stérilisé », on ajoutait la dose voulue de Cl_2 Mn dissous dans un volume d'eau convenable et stérilisé ensuite ; une fois la dissolution du sodium effectuée, on ensemençait les ballons avec I goutte de culture de 24 heures (Park-William n° 8), et après 12 jours d'étuve à 36°,5 (pH étant monté jusqu'à environ 8,10) les diverses cultures étaient filtrées ; la concentration en ions H des extraits se déterminait par voie colorimétrique à 37° et la teneur en toxine

s'obtenait par dosages sur des cobayes. WALBUM résume ainsi, à titre d'exemple, une expérience dont la marche concorde pour l'essentiel, avec celle de toutes les autres.

Cl_2 Mn N/1 EN CM3 p. 1000	pH DE LA TOXINE	DOSE MINIMA MORTELLE	UNITÉS PAR CM3
0	8,20	0,009	111
0,0001	8,20	0,007	143
0,0003	8,20	0,0065	154
0,001	8,05	0,006	167
0,003	8,00	0,0045	222
0,01	8,15	0,0015	667
0,03	7,75	0,008	125
0,1	8,10	0,02	50

Il ressort de ce tableau que, le Cl_2 Mn, à doses faibles, exerce une influence extrêmement forte sur la production de la toxine diphtérique ; la concentration optima paraît être située aux environs de 0,01 cm3 de Cl_2 Mn N/1 par 1.000 cm3 de bouillon : *dans le cas considéré, cette faible dose de manganèse a sextuplé la production de toxine.* Des doses plus élevées ont pour effet d'entraver la production de toxine.

Le fait que, parmi les métaux contenus dans le bouillon peptoné ou cédés par la paroi de verre pendant le séjour à l'autoclave, se trouvent représentés quelques uns des activants ou paralysants très énergiques, du moins à l'égard de la staphylolysine, suggère l'idée de chercher là l'une des causes des variations souvent constatées dans la production de la toxine diphtérique.

En 1923, WALBUM rapporte ses expériences concernant l'influence des sels métalliques sur l'effet bactéricide du plasma sanguin. Pour celà, à 20 cm3 de plasma citraté (chèvre) prélevé immédiatement avant le début de l'expérience, il ajoutait I goutte de culture de 24 heures de *B. coli* en bouillon. Aussitôt après le mélange et à des intervalles différents, on prélevait des échantillons dont on déterminait le nombre de Bacilles par dissémination, selon le procédé usuel. La température choisie était de 37°. Les quantités de sels métalliques étaient ajoutées au plasma quelques minutes avant l'apport bactérien. Ces expériences sont difficiles à réaliser, le processus subissant l'influence de plusieurs facteurs encore inconnus. L'auteur résume en un tableau les résultats qu'ont donné certaines expériences, où l'effet des sels métalliques a été clair et distinct. Les chiffres indiquent le pourcentage de Bacilles vivants, capables de se cultiver, qui restent après la réaction, par rapport à la quantité primitive. Voici les résultats obtenus avec le groupe Ferrique :

Groupe ferrique	Poids atomique	Bactéries p. 100	Pour 20 cm3 de plasma	Durée de la réaction en minutes
Cl_2 Co	59,0	1,8	0,02 cm3 N 0,05	20
Cl_2 Ni	58,7	14,0		
Cl_2 Mn	54,9	23,0		
Cl_3 Fe	55,8	80,9		
Cl_3 Cr	52,0	15,3		

Pour les sels appartenant aux groupes du Magnésium (Cl_2 Gl, Cl_2 Mg, Cl_2 Cu, Cl_2 Zn, Cl_2 Cd), du Calcium (Cl_2 Ca, Cl_2 Sr, Cl_2 Ba, Cl_2 Pb), de l'Argent (Cl_2 Cu, Cl Ag, Cl_2 Hg) et pour Cl_3 Fe et Cl_3 Cr du groupe Ferrique, l'effet augmente quand le poids atomique diminue. Au contraire, dans le groupe du Platine (Cl_4 Os, Cl_4 H_2 Pt) et Cl_2 Co, Cl_2 Ni et Cl_2 Mn du groupe Ferrique, l'effet augmente quand le poids atomique croît.

Opérant sur une chèvre (56 kg.), Walbum fait une injection intraveineuse de 10 cm3 d'une solution de Cl_2 Mn N/20. Cinq minutes avant et cinq minutes après l'injection, on a prélevé du sang (addition de citrate de soude). A 20 cm3 de chaque échantillon de sang, il a ajouté I goutte d'une culture de 24 heures de *B. coli* en bouillon, on a déterminé le nombre de Bacilles vivants à des intervalles fixes (T = 37°). Et il constate que l'*injection intraveineuse chez une chèvre, de chlorure de manganèse, fait augmenter très considérablement la faculté bactéricide du sang de l'animal.*

Il lui paraît donc légitime de présumer que certains sels métalliques à certaines concentrations, peuvent avoir une influence stimulante sur les moyens de défense de l'organisme contre les attaques bactériennes en général. Dès à présent, il existe donc une base expérimentale d'après laquelle on pourrait essayer d'appliquer de la manière indiquée, dans la thérapie, les corps en question.

Les travaux de Pico (1924) confirment les résultats précédents de Walbum.

Par contre, le chlorure de manganèse ne semble pas modifier le titre de l'antitoxine tétanique, ni la valeur des précipitines, des hémolysines ou du sérum anti-ophidique (*Lachesis alternatus*) ; on observe toutefois une augmentation du pouvoir fixateur de l'alexine, dans le sérum antiméningoccique, mais aucun résultat net avec agglutination.

C. E. Pico et ses collaborateurs (1924) ont recherché l'influence du manganèse sur la sensibilisation.

En injectant des doses sensibilisantes, préalablement déterminées, puis, après quelques jours, du manganèse, et après une nouvelle période

de repos, une très forte dose déchaînante, ils ont constaté que 1 cm3 de sérum de cheval au 1/100.000 (donc 1/1.000.000 de protéine environ) n'est pas sensibilisant.

Après avoir constaté que les injections de manganèse déterminaient, chez le cobaye, un état de dépression qui était voisin du choc, Pico a recherché si le choc immédiatement provoqué était diminué ou aboli ; il pensait que le manganèse étant susceptible d'irriter l'endothélium vasculaire, pourrait en même temps, créer un état d'hyposensibilité. L'expérience faite sur trente-cinq cobayes mâles a donné les résultats suivants : après une injection de 0,5 cm3 d'une solution de chlorure de manganèse à 4 p. 100, suivie immédiatement d'une injection déchaînante de 1 cm3 de sérum, douze cobayes survécurent, n'ayant pas présenté de choc, ou n'ayant eu que de très légères manifestations d'hypersensibilité ; vingt-trois subirent un choc, suivi de mort.

Klopstock (1925) a montré qu'un traitement préalable des cobayes sensibilisés, par des doses très faibles de chlorure de manganèse quelques heures avant la réinjection, empêchait complètement le choc anaphylactique.

Comme le choc tuberculinique rappelle par son aspect le choc anaphylactique, Walbum a cherché également (1926) si le traitement préventif par le manganèse fournirait les mêmes résultats, et de diverses expériences, il conclut que « grâce à un traitement préalable par de petites doses de chlorure de manganèse il est possible d'empêcher complètement le choc provoqué par l'injection de tuberculine à des cobayes tuberculeux ». Du point de vue clinique, Synge (1925) a signalé les résultats obtenus dans les cas de furonculose par l'administration de manganèse colloïdal conjuguée ou non à l'autovaccination.

Apparemment, le manganèse stimule grandement la production des anticorps, mais il ne produit pas lui-même d'anticorps, de sorte que ce métal devrait être seulement utilisé dans les cas où les malades ont montré quelques signes d'immunité active, non dans le cas où il y a absence complète d'immunité.

Etudiant le mode d'élimination du manganèse et sa fixation dans les différents organes, Walbum et Mörch (1923) ont remarqué qu'il y a une certaine relation entre la propriété de retenir le manganèse et le pouvoir producteur d'antitoxine de l'animal.

Si l'existence de ce rapport intime entre le pouvoir du foie de retenir le manganèse et le pouvoir de l'animal de produire du «bon sérum» était confirmée, on serait en droit de penser que la production de l'antitoxine est liée à la présence de ce dépôt de substance catalytique dans le foie.

CHAPITRE X

ACTION SUR LE SYSTÈME NEURO-MUSCULAIRE

L'influence exercée par le manganèse sur le système nerveux a été signalée dès les premières recherches du siècle dernier.

D'après Harnack (1875) le manganèse n'a pas d'action sur la substance musculaire, mais il rend l'animal incapable de faire aucun mouvement.

Merti et Luchsinger (1882) observent, à la suite de leurs recherches, que le manganèse donne de la somnolence ; parmi les autres symptômes, ils signalent un ralentissement de la respiration, une petite excitabilité des réflexes, une diminution de la pression sanguine et de la température, puis la paralysie du système nerveux central ; les injections sous-cutanées amènent des vomissements dans lesquels on retrouve le manganèse.

Kobert (1883) signale que l'absorption de doses faibles de manganèse par injections parentérales produit des phénomènes de paralysie ; avec des doses minima mortelles, on constate tout d'abord, de la diarrhée, puis une diminution des réflexes, suivie de la paralysie des nerfs moteurs et sensitifs, enfin, arrêt respiratoire alors que le cœur bat encore. Les convulsions sont rares et passagères. Le manganèse agit donc comme un poison du système nerveux central et bulbaire ; avec les doses mortelles, enfin, on observe des convulsions epileptiques entraînant la mort en quelques instants.

En somme le manganèse, par voie veineuse, pourrait produire d'abord sur les centres corticaux une action excitante se manifestant par la production de convulsions, puis, à doses toxiques une action dépressive s'exerçant sur les centres bulbaires et en particulier : centre respiratoire et centre vasomoteur.

Nous avons déjà fait allusion rapidement aux lésions anatomo-pathologiques qui atteignent le système nerveux au cours de l'intoxication manganique. Mais ces lésions sont trop importantes pour ne pas y revenir.

Lewy et Tiefenbach, en 1921, obtinrent chez des lapins les lésions nerveuses suivantes : les cellules nerveuses, corticales, bulbaires, médullaires et surtout celles du corps strié étaient altérées. Il existait aussi des lésions névrogliques et vasculaires. Les parois étaient épaissies, du fait surtout de la prolifération endothéliale. Des néocapillaires s'étaient formés et dans quelques cas, il existait une infiltration périvasculaire de lymphocytes et de plasmazellen.

Mella (1923) fit porter l'expérimentation sur quatre singes. Il les intoxiqua pendant un an par injections intra-péritonéales d'une solution de chlorure de manganèse. Les animaux présentèrent d'abord des mouvements choréïques, puis, au dire de l'auteur, un syndrôme Parkinsonnien typique. L'autopsie montra des lésions considérables des cellules du corps strié : elles étaient atrophiées en piknose ou vacuolisées ; les noyaux étaient excentriques, ils manquaient parfois. Des foyers de névroglite hypertrophique étouffaient les neurones. Il est à noter que chez deux animaux existaient des hépatites aiguës avec foyers nécrotiques, épanchements sanguins et début de cirrhose. Le cerveau de ces singes contenait 10 fois plus de manganèse qu'à l'état normal et le foie 15 fois plus.

Dans les expériences de Grünstein et Popowa (1929), les animaux (quatre lapins) furent soumis pendant un temps variant de un mois et demi à quatre mois à un régime comportant deux ou trois milligrammes de bioxyde de manganèse. Il est curieux de noter que trois lapins ne présentèrent aucun symptôme d'atteinte nerveuse, alors que dans tous les cas, il existait de graves lésions du système nerveux central. L'auteur signale qu'une de ces bêtes mit bas cinq petits ; deux périrent les premiers jours, les trois autres vécurent un mois et présentèrent des troubles nerveux. L'autopsie des animaux sacrifiés ou morts spontanément permit de constater les lésions suivantes :

Il y avait dégénérescence des cellules nerveuses de la moëlle, du bulbe, de la protubérance, des cellules de Purkinje du cervelet, des tubercules quadrijumeaux, du thalamus, des couches optiques, du noyau caudé, du putamen, du globus pallidus, de l'écorce cérébrale. Les altérations du corps strié étaient les plus marquées et ceci confirme les travaux de Mella. Dans les quatre cas les lésions des petites cellules du noyau caudé et du putanem étaient considérables. Les grandes cellules du noyau caudé et du putanem n'étaient aussi altérées que dans deux cas. Les cellules du globus pallidus étaient assez atteintes dans trois cas : elles l'étaient peu dans un cas. La névroglie avait proliféré, étouffant

les cellules nerveuses. Dans deux cas, on trouvait des nodules gliomateux dans la substance blanche et dans la substance grise.

Les altérations vasculaires constantes étaient l'hyperplasie cellulaire avec prolifération de l'intima et de l'adventice. Dans un cas, il existait une infiltration lymphocitaire dense autour des vaisseaux.

Les lésions des méninges étaient celles d'une leptoméningite chronique. Elles s'accompagnaient dans quelques cas, de petits épanchements sanguins. Les cellules épithéliales des plexus choroïdes étaient dégénérées.

Il est également nécessaire, à côté des lésions de l'axe cérébro-spinal, de tenir compte de l'influence possible du manganèse sur le système nerveux végétatif.

Considérant tous les symptômes de l'intoxication aigüe ou chronique, Cervinka (1929) se croit autorisé à les expliquer en majeure partie par la paralysie du système nerveux sympathique qui engendrerait l'excitation des organes digestifs, l'augmentation de la sécrétion urinaire, l'abaissement de la pression sanguine, le ralentissement des battements cardiaques. D'autre part, il faut cependant tenir compte de l'excitation directe de l'intestin, pendant l'élimination du métal par la muqueuse intestinale ; cette excitation localisée pourraît être transmise par voie réflexe aux organes urinaires. Avec les doses élevées, on peut supposer une action intense du manganèse sur les ganglions de l'écorce cérébrale. On note des convulsions toniques et cloniques, une prostration profonde qui peuvent être prévenues au moyen d'injection de morphine. L'injection intraveineuse produit aussi une chute de la température, qui peut atteindre chez les lapins, jusqu'à 2° ; chez les chiens, l'abaissement de la température se présente aussi régulièrement, mais il est plus faible.

A. Richard, en 1937, s'est efforcé, à l'aide de la méthode chronaximétrique de pénétrer plus avant dans le mécanisme des troubles neuromusculaires dus au manganèse. L'auteur rappelle tout d'abord que, chez le chien, l'intoxication par le manganèse à dose convenable se manifeste par de la fatigabilité, de l'insécurité dans la marche, et finalement par des crises de rigidité musculaire et un tableau de Parkinsonisme postencéphalitique. On a décelé des lésions du corps strié et du noyau caudé, et la présence de manganèse dans la base du cerveau par la méthode histospectrographique. En raison de la localisation des centres de la subordination, il faut s'attendre à trouver une altération des chronaxies périphériques dans le manganisme expérimental ; c'est en effet ce que montre l'expérience suivante dans laquelle l'administraiton à deux reprises de manganèse, chez le chien, amena parallèlement aux troubles

extrapyramidaux, une chute importante des chronaxies des muscles antagonistes de la patte postérieure droite :

Chien. — 56,5 kg. : 17 Novembre 1936. Fléchisseur : 0,60 σ. Extenseur : 0,37 σ. Première injection sous-cutanée de 0,25 g. de sulfate de manganèse.

17 Novembre : tremblement et rigidité des pattes postérieures. Fléchisseur : 0,26 σ. Extenseur : 0,20 σ.

18 Novembre : amélioration. Fléchisseur : 0,44 σ. Extenseur : 0,33 σ.

25 Novembre : aucun signe. Fléchisseur : 0,44 σ. Extenseur : 0,26 σ.

1er Décembre : pas de signe. Fléchisseur : 0,37 σ. Extenseur : 0,33 σ.

Deuxième injection sous-cutanée de 0,20 g. de sulfate de manganèse.

2 Décembre : rigidité et parésie des pattes postérieures, difficulté des mouvements de rotation sur les pattes postérieures. Fléchisseur : 0,20 σ. Extenseur : 0,20 σ.

3 Décembre : même état, chute des poils. Fléchisseur : 0,22 σ. Extenseur : 0,20 σ.

7 Décembre : tremblement, rigidité, piétinement sur place, gémissements. Fléchisseur : 0,26 σ. Extenseur : 0,20 σ.

11 Décembre : même état. Fléchisseur : 0,20 σ. Extenseur : 0,22 σ.

24 Décembre : amélioration, parésie légère. Fléchisseur : 0,37 σ. Extenseur : 0,22 σ.

21 Janvier 1937 : guérison. Fléchisseur : 0,37 σ. Entenseur : 0,26 σ.

Ainsi sont mises en évidences des modifications profondes de la chronaxie, aboutissant à l'égalité de la chronaxie des fléchisseurs et des extenseurs, mais avec possibilité de reversibilité, pour certaines doses tout au moins.

Dodel et Maino, en 1933, ont recherché l'action des sels de manganèse sur le système nerveux végétatif ; au cours de plusieurs séries d'expériences, sur le détail desquelles nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement, ils conclurent que « vis-à-vis du cœur et des mélanophores (de grenouille) le manganèse est nettement vagomimétique, tandis que vis-à-vis de l'oviducte (de vipère) et de l'estomac isolé (de grenouille) il se montre sympaticomimétique ».

Nous reviendrons à notre tour, sur cette question, dans la deuxième partie de ce travail.

Hendrych et Escobar-Bordoy (1935) insistent encore une fois sur ce fait que l'action générale du manganèse, en injections intraveineuses, correspond à une « paralysie centrale ».

Enfin, signalons que chez l'homme, les signes cliniques du maganisme sont, avant tout, d'ordre nerveux. Jude indique une triade symptomatique « presque constante » : troubles de la marche et hypertonie musculaire, faciès figé en masque, modifications de la voix et de la parole (syndrome Parkinsonnien) ; à laquelle viennent souvent se surajouter : tremblement, exagération des réflexes tendineux, troubles de la sensibilité subjective, altération du psychisme.

CHAPITRE XI

ACTION SUR LES ANIMAUX INFÉRIEURS

D'après Buchanan (1876), certains Annélides marins accumulent de l'oxyde de manganèse contre la paroi des trous qu'ils creusent dans les roches ; on s'est demandé si ce dépôt n'était pas dû à l'action des microbes plutôt qu'à l'intervention directe de ces Métazoaires ; aujourd'hui, on connaît des bactéries particulières, des *Leptotrix* et des *Crenothrix*, qui retiennent des traces d'oxydes métalliques dissous dans les eaux douces et les accumulent dans leur gaine. Mez et Winogradsky ont les premiers étudié de telles bactéries qui accumulaient de l'oxyde de fer ; Raumer, puis Beythien, Hempel et Kraft en ont trouvé qui insolubilisaient à la fois des oxydes de fer et de manganèse ; enfin, Jackson (1904) a décrit trois sortes de *Crenothrix :*

1. *Crenothrix kühnaria* ou *polyspora* qui sépare l'oxyde de fer.
2. *Crenothrix ochracea*, qui sépare l'aluminium d'avec un peu de fer.
3. *Crenothrix manganifera*, qui sépare le manganèse.

D'après les recherches d'Uhlenhut, le manganèse active directement le protoplasma et ces effets catalytiques pourraient être employés pour réduire les toxines bactériennes, qui sont très sensibles aux processus d'oxydation. C'est sur ces effets que serait fondée la thérapeutique antitoxique de Walbum, dont nous avons déjà parlé.

Ch. Richet (1883) a étudié l'action toxique du manganèse sur les microbes en général, et a classé ce métal, comme toxicité, entre l'ammonium et le magnésium.

L'étude de l'action du manganèse sur les animaux inférieurs proprement dits ne paraît pas avoir été l'objet de recherches systématiques, comme pour les végétaux inférieurs et les micro-organismes. Y. Delage (1901) signale toutefois l'action activante exercée par les sels de manganèse dans la fécondation des œufs d'oursins et d'étoiles de mer, action qui serait plus énergique que celle des sels alcalins.

Signalons enfin que le manganèse est assez abondant chez les Invertébrés et en particulier chez les Mollusques où il remplirait une action vitaminique (Bradley, 1911).

CHAPITRE XII

ACTION SUR LES ENZYMES

1. — Le Manganèse et la Laccase

Nous prendrons pour type de description le rôle brièvement résumé du manganèse en ce qui concerne la « laccase » de G. Bertrand. Pour ce qui est des autres ferments, nous ne tiendrons compte, suivant le plan que nous nous sommes proposés, que des enzymes d'origine animale.

En 1883, Hikorokuro Yoshida étudia la formation de la laque du Japon ou urushi extrait du *Rhus Vernicefera* D. C. Il constata que ce latex, étalé à la surface des objets et abandonné à l'air ne tardait pas à se transformer en un vernis noir. Il réussit à isoler l'acide urushique et un ferment soluble dans l'alcool, mais il ne réussit pas à démontrer à quoi était dû le noircissement à l'air du latex. Il fallu en venir aux recherches de G. Bertrand, en 1894, sur le latex de l'arbre à laque d'Indochine (*Rhus Succedanea*) pour avoir l'explication de cette propriété jusque là mystérieuse.

Par de patientes expériences relatives à l'explication des faits singuliers du séchage de la laque d'Indochine, ce savant a été conduit à la découverte d'un nouveau type de ferments solubles, auquel il a donné le nom générique « d'oxydases ».

Pour séparer les éléments constitutifs de ce latex, on le délaie dans un grand excès d'alcool. Il y a formation d'un précipité volumineux que l'on sépare de l'alcool en centrifugeant et que l'on purifie ensuite. La nouvelle substance diastasique ainsi obtenue, capable de fixer l'oxygène de l'air sur certaines matières organiques, est la « laccase ».

La laccase est une substance blanche amorphe, friable, très soluble dans l'eau et le glycérol, insoluble dans l'alcool fort. Sa solution aqueuse concentrée (20 à 25 p. 100) reste fluide. En effet, la laccase est formée en presque totalité d'un glucide, voisin des gommes, qui, par hydrolyse, avec des acides dilués donne du galactose et une proportion plus considérable d'arabinose. Chauffée légèrement avec HCl concentré, en pré-

sence d'un peu d'orcine, la laccase donne une teinte violette caractéristique des pentoses. Oxydée par l'acide azotique (D = 1,2) elle fournit 24 p. 100 d'acide mucique.

La laccase est assez hygroscopique ; desséchée soit à chaud, dans une étuve à 110-120°, soit à froid dans le vide sulfurique, elle reprend facilement à l'air libre 18 p. 100 d'eau. Elle renferme, en outre, une faible proportion de cendres et de matières azotées.

0,610 g. du produit desséché à 120° ont été calcinés avec de la chaux sodée. L'ammoniaque formée correspondait à 1,95 cm3 d'acide sulfurique N/10 d'où :

$$N = 0{,}0027 \text{ ou } 0{,}44 \text{ pour } 100.$$

Cette faible proportion, l'azote ne doit pas être négligé. G. Bertrand considère le produit extrait du latex comme un mélange de laccase avec une gomme spéciale. L'analyse faite par ce savant sur la laccase donne la composition suivante :

Humidité (dosée à + 120°)	7,40
Gomme (arabane et galactane)	84,95
Laccase (N = 0,40 pour 100)	2,50
Cendres	5,17

Cette substance n'agit pas sur l'amidon, la pectine, le saccharose, l'amygdaline, le myronate de potassium ou la fibrine. Elle difère de la plupart des produits correspondants retirés d'autres sources et qui sont des mélanges de plusieurs ferments solubles avec la laccase.

Rôle du Manganèse :

En effectuant l'analyse de la laccase, G. Bertrand avait été frappé de la richesse en manganèse des cendres. Elles contenaient 0,002 à 0,003 p. 100 de ce métal. Celui-ci jouerait donc un rôle essentiel dans l'action oxydante du ferment soluble. En effet, certaines plantes comme la luzerne (*Medicago sativa* L.) renferment une laccase presque inactive (environ 1/50.000). Mais par l'addition d'une trace de sel de manganèse (sulfate), l'activité augmente, et chose remarquable, croît proportionnellement avec la quantité de manganèse ajouté.

En dissolvant à la dose de 0,1 g. pour 50 cm3 de solution d'hydroquinone, la laccase de la luzerne, on n'observe même après deux ou trois jours d'agitation continue, au contact de l'air, qu'une coloration

rouge. An contraire, si l'on ajoute à la même solution 1 mg. d'un sel de manganèse, il suffit de deux heures environ pour voir apparaître les premiers cristaux de quinhydrone, témoins évidents de l'oxydation.

En mesurant l'oxygène absorbé, on trouve pour les proportions indiquées ci-dessus :

1. Avec manganèse seul : 0,3 cm3.
2. Avec la laccase de la luzerne (seule) : 0,2 cm3.
2. Avec la laccase additionnée de manganèse : 4,3 cm3.

Ayant préparé, par précipitation fractionnée, trois échantillons de laccase, d'une richesse inégale en manganèse, G. Bertrand constata une absorption d'oxygène proportionnelle à la teneur en manganèse :

	Oxygène absorbé	Mn p. 100
Echantillon N° 1	19,1 cm3	0,159
— N° 2	15,5 cm3	0,126
— N° 3	10,6 cm3	0,098

La laccase peut donc être considérée comme une substance assez simple dont le manganèse et le radical auquel il est combiné méritent seuls d'être pris en considération pour expliquer la capacité oxydante. Le manganèse serait, dans cette conception, le véritable élément actif de l'oxydase, celui qui fonctionne à la fois comme *activeur* et *convoyeur* d'oxygène.

En d'autres termes, l'expérience montre que le manganèse entre dans la constitution de la laccase et doit être un élément fondamental de la cellule vivante. Ce qui conduit G. Bertrand à édifier la théorie des catalyseurs biochimiques.

Synthèse des oxydases :

G. Bertrand a recherché si certains sels de manganèse ne possèdent pas, par eux-mêmes, le pouvoir de transporter l'oxygène sur certains composés organiques. L'expérience a confirmé cette séduisante hypothèse. Il constata qu'ils possèdent tous la propriété de fixer l'oxygène libre sur les corps oxydables par la laccase, et que les sels qui produisent l'oxydation la plus rapide sont ceux dans lesquels l'affinité de l'acide pour le métal est la plus faible, c'est-à-dire les sels des acides organiques et parmi ceux-ci, en général, ceux de poids moléculaire élevé.

Mécanisme de l'action de la laccase dans la réaction oxydante :

Les sels de manganèse en solution aqueuse sont partiellement hydrolysés (formule 1), c'est-à-dire transformés par fixation d'eau en mélange d'acide libre et de protoxyde de manganèse :

$$R'' Mn + H_2O \rightarrow R'' H_2 + MnO \text{ (formule 1)}$$

On sait que le MnO s'oxyde spontanément au contact de l'air (formule 2). Au cours de cette oxydation, la molécule d'oxygène libre — O_2 — est nécessairement scindée en deux atomes non saturés, et par conséquent plus actifs : l'un d'eux, se porte sur une molécule de protoxyde de manganèse pour donner le bioxyde, tandis que l'autre peut se fixer indifféremment sur une nouvelle molécule de protoxyde ou sur un autre corps oxydable qui, seul résisterait à l'oxygène moléculaire.

$$MnO + O_2 \rightarrow MnO_2 + O \text{ (formule 2).}$$

En présence du corps oxydable, l'acide libre réagit sur le bioxyde de manganèse :

$$R'' H_2 + MnO_2 \rightarrow R'' Mn + H_2O + O$$

Il y a, en même temps, régénération du composé primitif : R'' Mn, et production d'oxygène atomique qui se fixe sur une nouvelle quantité de corps oxydable et les trois réactions se succèdent. Ceci explique comment une petite quantité de sel de manganèse peut oxyder aux dépens de l'air une quantité théoriquement illimitée d'un corps oxydable.

Ces observations nous font donc concevoir les oxydases « comme des combinaisons spéciales de manganèse dans lesquelles le radical acide, probablement de nature protéïque et variable, suivant le ferment considéré aurait juste l'affinité nécessaire pour maintenir le métal en dissolution, c'est-à-dire sous la forme la plus propice au rôle qu'il doit remplir. Le manganèse serait donc, dans cette conception, le véritable élément actif de l'oxydase, celui qui fonctionne à la fois comme activeur et comme convoyeur de l'oxygène, la matière protéïdique de son côté apporterait au ferment les autres caractères ; ce qui se manifeste par l'analyse élémentaire, l'action de réactifs (alcool, sels), et les agents physique (chaleur, dialyse) ».

La laccase doit donc être considérée comme une combinaison particulière du manganèse. Et G. Bertrand considère finalement l'action d'une diastase comme étant la résultante de deux facteurs principaux :

— *la complémentaire activante,* substance organique complexe généralement de nature protéïdique.

— *la complémentaire active,* de nature minérale, le manganèse dans le cas particulier de la laccase.

Pouvoir oxydant de la laccase :

Sur quels corps la laccase porte-t-elle son pouvoir oxydant et quels sont ses produits d'oxydation ?

En 1896, G. Bertrand établit la règle suivante à la suite de ses recherches sur la laccase :

« Tous les corps nettement oxydables par la laccase appartiennent à la série aromatique. Ce sont principalement des polyphénols où les oxhydryles phénoliques sont situés les uns par rapport aux autres, soit en position ortho, soit en position para ».

Ainsi la laccase agissant sur une solution d'hydroquinone produit une coloration rose qui fonce de plus en plus et au bout d'un certain temps, on voit apparaître un précipité cristallin vert métallique, c'est de la quinhydrone (mélange équimoléculaire de quinone, due à l'oxydation de l'hydroquinone par la laccase et l'oxygène de l'air, et d'hydroquinone en excès). En absence d'oxygène, de laccase ou en présense de laccase portée préalablement cinq minutes à + 110°, l'expérience est négative.

EN RÉSUMÉ, nous pouvons dire avec Bigwood que G. Bertrand a analysé le système oxydastique du latex de l'arbre à laque. Il y a identifié la présence de diphénols susceptibles de noircir à l'air, sous l'influence du ferment, la *laccase,* dans lequel il reconnut le rôle d'un complexe organo-métallique du manganèse. Soit R Mn ce complexe, le mécanisme de l'oxydation s'établirait comme suit :

$$R\,Mn + H_2O \rightarrow R\,H_2 + MnO$$
$$MnO + O_2 \rightarrow MnO_2 + O \text{ (actif)}$$
$$RH_2 + MnO_2 \rightarrow R\,Mn + H_2O + O \text{ (actif)}$$

Le complexe R Mn est ainsi reconstitué. L'oxygène activé se fixerait sur le polyphénol dont la forme oxydée servirait à oxyder à son tour la matière organique ; sans le concours du diphénol, le complexe fermentaire serait sans action sur la matière organique à oxyder.

Dans le cas de la laccase, seuls les diphénols en position *ortho* et *para* (ces derniers surtout) seraient capables de prêter leur concours à ce système catalyseur. Le complexe diastasique de G. Bertrand fut un des premiers, parmi les mécanismes oxydants naturels, dont le fonctionnement fut examiné d'aussi près. Son étude a marqué une date dans l'histoire de nos connaissances des réactions d'oxydation biologique.

Cependant, *ce mécanisme doit être examiné à nouveau à la lumière des découvertes contemporaines* de Warburg, Wieland, Szent-Gyorgyi, Thunberg, etc..., sur les processus d'oxydo-réductions tissulaires.

Comme l'a fait remarquer Bigwood dès 1935, le rôle des diphénols dans le système de Bertrand ne peut plus être conçu comme il l'était auparavant. Il ne faut plus chercher à y voir un exemple cadrant avec la théorie de Bach-Engler dans laquelle le dérivé présumé péroxydasique du diphénol devait faire considérer celui-ci comme un transporteur d'oxygène actif. Le diphénol doit plutôt être considéré comme le produit de réduction d'une quinone, c'est-à-dire qu'il joue le rôle d'un transporteur d'hydrogène. On entrevoit dès lors que l'oxydase de G. Bertrand pourrait être un système diastasique activant l'oxygène et le rendant apte à jouer le rôle d'accepteur d'hydrogène dans une réaction d'oxydation deshydrogénante dans laquelle le diphénol, loin de former un peroxyde, est le transporteur d'hydrogène. Dans ces conditions, l'oxydase de G. Bertrand nous donnerait un exemple d'un mécanisme cadrant avec la théorie mixte de l'activation simultanée de l'hydrogène du substrat et de l'oxygène moléculaire.

Mais, de même, il reste beaucoup à faire pour élucider le rôle que peuvent jouer les métaux lourds (manganèse et fer) dans l'activité de la laccase. D'une part, en effet, Dony-Henault réussit à préparer, en 1908, un système artificiel composé de manganèse colloïdal stabilisé par un colloïde lyophile, dont les propriétés rappelaient, dans une certaine mesure, celles de la laccase naturelle. D'autre part, Fleury et Campora (1934) ont réussi récemment à purifier des préparations de laccase naturelle et à augmenter notablement leur activité diastasique malgré la séparation de la plus grande partie du manganèse et du fer, qu'elles contenaient primitivement. Sans doute, sait-on, que des traces seulement de métaux lourds suffisent pour catalyser énergiquement certaines réactions d'oxydation et les préparations les plus pures de Fleury et Campora ne sont pas exemptes d'électrolytes. Mais quoi qu'il en soit, *il est évident que l'étude de l'action du manganèse et du fer mériterait d'être examinée à nouveau dans ces réactions.*

2. — Le Manganèse et les oxydases animales

Laissant de côté toutes les anciennes théories des phénomèmes d'oxydation tissulaire qui, au moins sous leur forme primitive, ne peuvent plus être admises aujourd'hui, nous ferons simplement allusion à quel-

ques expériences intéressant le manganèse, notamment la suivante de Pieri et Portier.

Chez quelques Mollusques acéphales (*Artemis exoleta, Mya arenania, Tapes pallustra, Tellina Crassa, Pectonculus glycimeris, Pecten jacobeus, Pecten maximus*), Pieri et Portier ont trouvé une oxydase « qui se rapproche de la laccase du latex de l'arbre à laque ». Portier réussit même à élever, par addition d'un sel de manganèse, la puissance oxydante de l'oxydase d'un Mollusque lamellibranche : *Artemis exoleta ;* « le manganèse y serait donc le co-ferment de l'oxydase animale ».

D'après Dupouy, l'oxydation du gaïacol et de la paraphénylènediamine en présence d'eau oxygénée serait due à l'action catalytique d'un agent auquel il a donné le nom de lactanaeroxydase. Toussaint, étudiant particulièrement la question, a passé en revue les principaux corps oxydables minéraux et il a recherché tout d'abord l'influence des sels de manganèse en raison du rôle que joue ce métal dans l'action des ferments oxydants. Joignant les résultats de ses observations à ceux de G. Bertrand, l'auteur pense que « le ferment du lait serait constitué par un substance colloïdale servant de support à une matière minérale — le manganèse — agent de l'oxydation ».

Dans un travail sur « *les influences activantes ou paralysantes agissant sur le manganèse considéré comme ferment métallique* », Trillat signale que l'état colloïdal du manganèse paraît éminemment propice aux processus d'oxydation.

Robin pensait également qu'on pouvait assimiler les métaux en solution extrêmement étendue à des diastases, ces solutions constituant des remèdes « susceptibles d'activer les processus oxydasiques dans les maladies fébriles ou à microbes toxiques, augmentant de façon notable et appréciable l'échange et la conduite de l'oxydation parfaite ».

D'après G. Coronedi, les solutions étendues de colloïdes augmentent l'oxygène mobile du sang et ceci pour divers métaux tels que l'argent, le cuivre, le mercure, le manganèse ; mais justifiant l'action des métaux colloïdaux dans la guérison des maladies infectieuses, Le Fèvre de Arric affirme que « dans le traitement colloïdal, il faut préférer le métal qui semble le plus électif ; or, entre les divers métaux, il a été accordé une préférence au manganèse colloïdal », et de fait, si qualitativement l'action physiologique des métaux colloïdaux sur les échanges et sur les processus morbides est constante dans tous les cas, la priorité revient, quantitativement au manganèse.

Dans sa contribution à l'étude méthodique des oxydases, Dony-Henault a mis en évidence l'influence des ions H et OH dans les phénomènes diastasiques — un très grand nombre de phénomènes biologiques de complication variable, depuis la simple digestion jusqu'à la segmentation de l'œuf, sont profondément influencés par l'acidité ou l'alcalinité — et l'importance du *couplage catalytique* des ions hydroxyliques et des molécules manganeuses qui possèdent les propriétés de la laccase. « Dans l'oxydation par Mn × OH, la vitesse croit plus vite que la concentration en ions OH, pour une concentration fixe de Mn ; pour une concentration constante de OH, au contraire, la vitesse grandit moins vite que la concentration en Mn ».

Le tableau suivant établi par Euler et Bolin, de Stocklom, montre que l'effet multiplicateur de l'association catalytique est bien marqué :

Effet oxydant de OH	Effet oxydant de Mn	Somme des effets composants	Effet oxydant de Mn + OH
3,2	1,4	4,6	7,2
3,2	0,7	3,9	5,2
2,2	0,5	2,7	7,4

Ainsi, les oxydases produisent dans les divers organismes le dégagement d'énergie, base essentielle de tous les phénomènes vitaux ; à la suite des travaux que nous venons d'exposer, le rôle biologique primordial du manganèse ne serait plus douteux : cet élément constituerait la dominante d'activité des ferments oxydants, comme le calcium est, pour certains auteurs, le métal actif des ferments coagulants, en général.

Sans entreprendre une critique détaillée de chacune de ces expériences et des résultats qui semblaient s'en dégager, nous nous contenterons de dire ici, comme nous l'avons déjà souligné dans le cas des oxydases végétales, que ces recherches sont certainement à reprendre sous l'angle des théories modernes des oxydo-réductions biologiques.

Gerber C. (1911), étudiant l'action de divers composés minéraux sur la saccharification de l'empois d'amidon par les ferments amylolytiques, a constaté que les sels manganeux à doses faibles et moyennes sont des accélérateurs et retardataires à fortes doses.

Thannauser, Reichel et Grattan (1937), dans un travail consacré à l'activation de la phosphatase du sérum par l'acide ascorbique, notent que les ions Fe^{++}, Mn^{++}, Co^{++} et Ni^{++} accroissent l'activité de la phosphatase alors que Zn et Cu l'inhibent.

La même année, Iwabuchi a indiqué que les sels de manganèse favorisent l'action de l'Arginase extraite des globules rouges du Bœuf et du Porc.

Enfin, Sandberg, Perla et Holly, en 1939, ont étudié l'influence de la vitamine B_1 sur la mise en réserve du Mn et du Cu et sur leur interdépendance.

CHAPITRE XIII

LE ROLE BIOLOGIQUE DU MANGANÈSE

Bien que nous ayons limité, dans la mesure du possible, le cadre de cette revue générale à l'action pharmacodynamique du manganèse sur l'organisme animal, on voit quelle place importante occupe le manganèse en biologie.

Le manganèse est présent dans presque tous les tissus vivants, et souvent à des doses relativement fortes, faisant soupçonner un rôle considérable à l'état normal, tant dans le règne animal que dans le règne végétal. Son rôle physiologique, ses propriétés pharmacodynamiques l'ont fait utiliser en thérapeutique. Mais le manganèse est aussi un poison et à ce titre, intéresse l'hygiène et la toxicologie.

Toutefois, s'il n'est guère possible de concevoir que le rôle du manganèse ait été surestimé, si l'on ne peut pas ne pas s'apercevoir du nombre si considérable de travaux que son étude ait suscité, il faut bien reconnaître également, que son mécanisme d'action reste encore bien obscur.

Ainsi, dans le cas particuiler de la laccase et, par extension, dans le cas des oxydases vis-à-vis desquelles le manganèse exerçait, disait-on, une action prédominante, est-ce que le problème n'est pas à reprendre, en considérant d'une part l'apport représenté par les théories modernes de l'oxydo-réduction biologique et les travaux de Fleury sur l'activité persistante de laccase presque entièrement débarrassée de son manganèse ?

De même, nous avons également souligné que le rôle hématopoïétique du manganèse cité par tant d'auteurs et comportant des applications thérapeutiques importantes, se trouve, au moins dans certaines conditions, être mis en doute par les recherches rigoureuses de Polonovski et de ses collaborateurs.

Enfin, en ce qui concerne l'objet de nos propres recherches, notamment l'action du manganèse sur la tension artérielle de l'animal, et sur le système nerveux végétatif, nous avons trouvé là aussi, dans la documentation que nous avons rassemblée un certain nombre de confusions ou tout au moins d'incertitudes qui légitiment, croyons-nous, les recherches que nous avons entreprises et que nous allons maintenant rapporter.

Deuxième Partie

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE I

ACTION SUR LES LARVES DE BATRACIENS

Les larves de Batraciens, par suite de l'observation facile de leur accroissement pondéral puis des différents phénomènes de métamorphose qui les conduisent à l'état adulte, constituent un précieux réactif biologique. Déjà, en 1930, dans une étude consacrée à l'action comparée de divers chlorures métalliques sur les larves d'Amphibiens, Dodel et Jouve avaient noté une accélération marquée de la croissance globale et de la croissance morphologique sous l'influence du manganèse.

C'est une étude de même ordre que nous avons voulu reprendre en détail de la façon suivante :

1. — Détermination de la dose toxique

Les expériences sont effectuées sur des larves de Batraciens (*Rana temporaria*) provenant de la même ponte, âgées de quatre semaines environ et ne présentant encore aucun phénomène de métamorphose.

Une solution de chlorure de manganèse (Cl_2 Mn) à 1 pour 500 dans l'eau de ville produit la mort des têtards en 25 heures en moyenne ; à 1 p. 1.000, mort en 50 heures ; à 1 p. 2.500, mort en 125 heures ; à 1 p. 5.000, mort en 272 heures.

On peut donc dire qu'à ces doses il y a proportionnalité quasi absolue entre la concentration de la solution et le temps de survie de l'animal. A partir de 1 p. 10.000 les solutions de Cl_2 Mn, tout en étant certainement peu favorables au développement de l'animal, ne peuvent cependant pas être considérées comme toxiques à proprement parler.

2. — Influence sur la croissance pondérale

Une série de larves de Batraciens, provenant de la même ponte et âgées de deux semaines environ, est répartie par groupes de 10 dans des bocaux de formes identiques et soumises à un éclairement égal. Chaque bocal renferme 500 cm3 d'eau de ville et la nourriture des animaux est représentée par des particules de jaunes d'œuf désséché à l'étuve à 40° et des fragments verts de végétaux. L'eau des bacs est

changée tous les jours pour éviter les moisissures et l'apparition de phénomènes de fermentation. Nos expériences ont été divisées en deux séries.

1re *Série* (5 lots) ; 1er lot (témoin), eau de ville pure ; les 2e, 3e, 4e et 5e lots : solutions de Cl_2 Mn dans l'eau de ville respectivement à 1 p. 1.000.000, 1 p. 100.000, 1 p. 50.000 et 1 p. 10.000. Les pesées des animaux de chaque lot ont été effectuées les 22/4/41, 2/5/41 et 12/5/41, c'est-à-dire respectivement les 1er, 10e et 20e jours de l'expérience. Les résultats ramenés à un poids initial de 100 peuvent être rassemblés dans le tableau suivant :

Lot	Cl2 Mn	1er Jour	10e Jour	20e Jour
1er	0	100	133	165
2e	1/1.000.000	»	146	161
3e	1/100.000	»	127	139
4e	1/50.000	»	127	152
5e	1/10.000	»	121	116

Nous voyons donc que mis à part les résultats de la troisième pesée, qui a été opérée d'une façon trop tardive (le jour même où les phénomènes de métamorphose commençaient à se déclarer) le Cl_2 Mn exerce une influence favorable à la dilution de 1 p. 1.000.000 qui devient défavorable pour des concentrations supérieures.

2e *Série* (3 lots) ; 1er lot (témoin), eau de ville pure ; 2e et 3e lots, respectivement acide ascorbique 1 p. 100.000 et acide ascorbique 1 p. 100.000 + Cl_2 Mn 1 p. 100.000 (1). Les pesées des animaux de chaque lot ont été effectuées les 22/4/41, 2/5/41 et 12/5/41, c'est-à-dire respectivement les 1er, 10e et 20e jours de l'expérience. Les résultats ramenés à un poids initial de 100 peuvent être rassemblés dans le tableau suivant :

Lot	Acide ascorbique	Cl2 Mn	1er Jour	10e Jour	20e Jour
1er	0	0	100	133	165
2e	1/100.000	0	»	111	121
3e	1/100.000	1/100.000	»	101	118

(1) Les animaux de cette série n'ont eu exclusivement pour nourriture que du jaune d'œuf desséché.

L'action défavorable exercée séparément par l'acide ascorbique 1 p. 100.000 et Cl_2 Mn 1 p. 100.000 se trouve fortement accrue par la présence simultanée de ces deux substances à cette même concentration.

3. — Influence sur la morphogénèse

L'apparition des différents phénomènes de la croissance morphogène a été appréciée de la façon suivante : I, apparition des pattes postérieures ; II, apparition des pattes antérieures ; III, régression de la queue ; IV, remplacement de la respiration branchiale par la respiration pulmonaire et mort de l'animal par asphyxie.

1re *Série.* — Nos observations montrent que l'apparition de ces phénomènes est très nettement favorisée par le Cl_2 Mn à 1 p. 1.000.000, un peu moins par le Cl_2 Mn à 1 p. 100.000 et retardée par le Cl_2 Mn à 1 p. 50.000 et surtout par le Cl_2 Mn à 1 p. 10.000. Ainsi, le 20e jour de l'expérience, on note 2 animaux au stade I dans le Cl_2 Mn à 1 p. 1.000.000, aucun dans les autres solutions. Le 29e jour, les 10 têtards plongés dans le Cl_2 Mn à 1 p. 1.000.000 possèdent tous leurs pattes postérieures ; il y en a 9 dans le Cl_2 Mn à 1 p. 100.000, 8 dans l'eau de ville pure, 7 dans le Cl_2 Mn à 1 p. 50.000 et 1 dans le Cl_2 Mn à 1 p. 10.000. De même, le 42e jour, il y a apparition du stade II de métamorphose dans le flacon au Cl_2 Mn à 1 p. 1.000.000 alors que tous les animaux n'ont pas encore atteint le stade I dans les autres bocaux, sauf le Cl_2 Mn à 1 p. 100.000. De même encore, le 47e jour, 2 têtards ont subi leur tranformation totale dans le Cl_2 Mn à 1 p. 1.000.000, alors qu'aucun animal n'est encore arrivé au stade II dans les autres bocaux.

Donc, action très favorisante du Cl_2 Mn à 1 p. 1.000.000 sur la croissance morphogène des larves de Batraciens.

2e *Série.* — L'observation des phénomènes de métamorphose faite dans les mêmes conditions que pour la série précédente montre une action inhibitrice exercée et par l'acide ascorbique seul (1 p. 100.000) et par le mélange acide ascorbique (1 p. 100.000) + Cl_2 Mn (1 p. 100.000), cette seconde inhibition étant moins marquée que la première. Ainsi, le 22e jour de l'expérience, on note l'apparition du stade I chez le témoin, rien dans les deux autres. Le 27e jour, 8 têtards au stade I dans l'eau de ville pure, 2 dans l'acide ascorbique, 5 dans le mélange acide ascorbique + Cl_2 Mn.

4. — CONCLUSIONS

Le chlorure de manganèse exerce à fortes doses une action toxique sur les larves de Batraciens, le temps de survie étant rigoureusement proportionnel à la concentration employée quand celle-ci passe de 1 p. 100 (25 h. 1/2) à 1 p. 1.000 (50 h.) ; 1 p. 2.500 (125 h.) et 1 p. 5.000 (272 h.). A partir de la dose de 1 p. 10.000, on note une survie presque indéfinie, mais une influence défavorable sur la croissance pondérale et la croissance morphogène (apparition des phénomènes de métamorphose). Cette influence défavorable encore nette à 1 p. 50.000 se transforme en action légèrement favorable à 1 p. 100.000 et nettement favorisante à 1 p. 1.000.000. Enfin, nous avons vu que l'action défavorable exercée par l'acide ascorbique à 1 p. 100.000 sur la croissance pondérale et la croissance morphogène se trouve accrue dans le premier cas et diminuée dans le second, par l'addition de Cl_2 Mn à 1 p. 100.000.

CHAPITRE II

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'action hypotensive qu'exercent les sels simples de manganèse lorsqu'ils sont administrés, même à faible dose, en injection intraveineuse, est connue, tout au moins, dans les grandes lignes, depuis fort longtemps.

Déjà en 1858, Hoppe (phénomène confirmé par Merti et Luchsinger, 1882) avait signalé que des doses minimes paraissaient augmenter la fréquence et la puissance des battements cardiaques. Laschkewitz (1866), Merti et Luchsinger (1882), Debierre (1885), notent que des doses moyennes et des doses faibles produisent un ralentissement, voire un arrêt, des battements cardiaques avec chute de la pression artérielle. Chaque injection de dose moyenne provoque une chute de pression passagère due à l'action cardiovasculaire du sel de manganèse. Cette chute ne tarde pas à être suivie d'une ascension qui tend à faire récupérer à la pression sa valeur initiale. Sous l'influence d'injections répétées de doses moyennes il n'y a plus de phase ascensionnelle et la pression se maintient à une valeur basse. De nouvelles injections, ou l'injection de doses fortes provoquent des convulsions qui entraînent une élévation brusque et temporaire suivie d'une chute brusque et définitive. Hendrych et Escobar-Bordoy ont encore fourni en 1935 une description analogue.

L'interprétation donnée par les auteurs sur ces phénomènes paraît assez confuse ; pour Kobert, les convulsions sont d'origine corticale, puis les centres bulbaires sont tout à tour paralysés, centre respiratoire d'abord, centres vaso-moteurs ensuite. Si on effectue la respiration artificielle, l'animal peut continuer à vivre, mais l'action toxique du métal se poursuit et s'exerce alors sur les ganglions cardiaques, d'où arrêt du cœur. Après la mort, les muscles du tronc sont encore excitables. Avec Merti et Luchsinger, Kobert admet donc comme phénomène primordial une paralysie passagère puis durable des centres bulbaires. Mais pour lui, le centre respiratoire est toujours atteint avant les centres vaso-moteurs, et on note un arrêt respiratoire alors que le cœur bat encore et c'est l'asphyxie correspondante qui entraînerait la mort

de l'animal (1). Par contre, pour CERVINKA (1929) si, chez le chien, l'arrêt de la respiration peut précéder la mort de l'animal, chez le lapin c'est d'abord l'appareil vaso-moteur qui est paralysé ; l'animal est bien finalement frappé d'asphyxie, mais il semble que ce soit là une conséquence de la paralysie de l'appareil circulatoire (2).

C'est pour essayer à notre tour, d'expliquer le mécanisme de cette action hypotensive que nous avons effectué les expériences suivantes :

1. — EXPÉRIMENTATION CHEZ LE CHIEN

Technique : nos chiens ont été anesthésiés au chloralose, injecté par voie endoveineuse à raison de 0,10 g. par kilogramme.

J. GAUTRELET a, en effet, montré que cet anesthésique ne modifie pas sensiblement les fonctions physiocologiques de l'animal et en particulier la tension artérielle.

Nous avons pratiqué l'injection dans la veine saphène externe, préalablement dénudée, et dans laquelle on a introduit une canule munie d'un mandrin.

On injecte, par cette canule, la solution de chloralose (chloralose dissout à chaud dans le minimum d'eau possible).

Dès que l'animal est profondément endormi, ce qui demande de 5 à 10 minutes au maximum, on isole la carotide dans laquelle on introduit une canule de Jolyet mise en relation au moyen d'un tube de caoutchouc rempli d'un liquide anticoagulant, avec un manomètre à mercure.

Le manomètre (Kymographe de LUDWIG) est muni d'un stylet inscripteur qui enregistre les oscillations de la pression artérielle sur un cylindre enregistreur.

Le liquide anticoagulant que nous utilisons a la formule suivante :

$SO_4\ Na_2$ cristallisé	100 g.
$SO_4\ Mg$ cristallisé	100 g.
H_2O distillée	800 cm3

La respiration a été prise au pneumographe de MAREY.

---

(1) Il est à noter que les expériences de KOBERT ont été faites dans des conditions très particulières : injection sous-cutanée, animal curarisé, vagotomisé et soumis à la respiration artificielle.

(2) CERVINKA a opéré non pas avec du chlorure de manganèse pur, mais mélangé à du thiosulfate de soude.

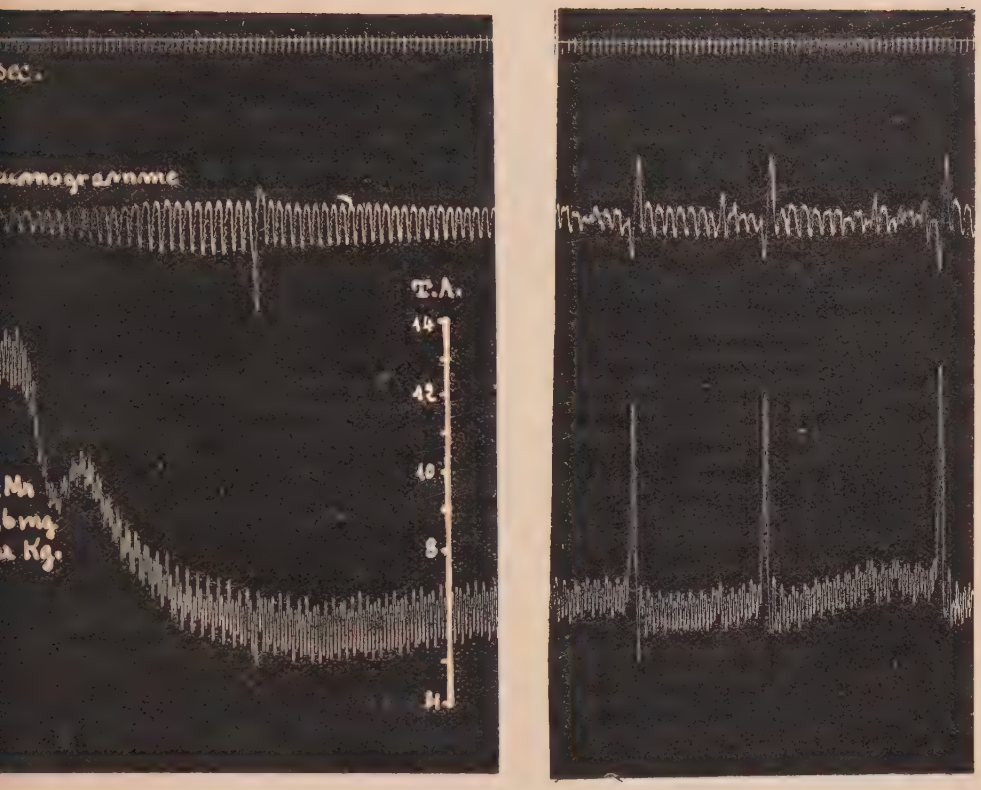

Fig N° 1

Chien N° 1. — 8 kg. — Anesthésie au chloralose.

De haut en bas : temps en secondes, inscription des mouvements respiratoires par le pneumographe de Marey, pression carotidienne.

A gauche : injection dans la veine saphène de 10,6 mg. de chlorure de manganèse.

A droite : mouvements respiratoires et pression artérielle 3 minutes après l'injection.

Chien N° 1 (Fig. N° 1).

Chien femelle ; 8 kg., chloralosé.

16 h. 2 min. Pression carotidienne : 13-10 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 102 à la minute.

Rythme respiratoire : 32 à la minute.

16 h. 3 min. Injection dans la veine saphène de 10,64 mg. de Cl_2 Mn par kg. d'animal.

16 h. 3 min. 30 sec. Hypertension fugace de 1 cm. de Hg., puis la pression tombe à 9 cm., se relève à 10 cm., puis descend à nouveau et se maintient entre 7-5,5 cm. de Hg.

En même temps que l'hypotension, on note une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires.

Rythme cardiaque : 96 à la minute.

Rythme respiratoire : 42 à la minute.

16 h. 6 min. 30 sec. L'hypotension persiste sans modification, mais on voit apparaître sur la courbe manométrique une série de pointes en flèche atteignant 11 cm. de

Hg, c'est-à-dire s'élevant d'environ 4 cm. au dessus de la nouvelle maxima et limitées, semble-t-il, à une systole unique particulièrement longue. A chacun de ces crochets hypertensifs correspond une expiration particulièrement prolongée ; le rythme respiratoire est irrégulier.

16 h. 16 min. La tension artérielle est lentement remontée aux environs de 11-10 cm. de Hg, tandis que le rythme respiratoire s'est régularisé.

Injection dans la saphène de 1/200e de mg. de chlorhydrate d'adrénaline par kg. d'animal. Cette injection produit ses effets habituels : la tension artérielle monte et atteint 19 cm. de Hg.

Rythme respiratoire : 32 à la minute.

1 min. 30 sec. après l'injection d'adrénaline la pression se stabilise à son niveau initial : 13-10 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 94 à la minute.

Rythme respiratoire : 34 à la minute.

16 h. 38 min. Injection dans la saphène de 5,32 mg. de Cl_2 Mn, par kg. d'animal, c'est-à-dire une dose moitié moindre de celle injectée en premier lieu.

Chute de la pression artérielle (4 cm. de Hg en quelques secondes) et irrégularité du rythme cardiaque.

Rythme respiratoire régulier : 29 à la minute.

16 h. 43 min. La tension artérielle a encore repris sa valeur initiale mais l'amplitude des contractions est nettement diminuée.

Rythme cardiaque : 92 à la minute.

Rythme respiratoire : 27 à la minute.

16 h. 51 min. Injection dans la saphène de 53,20 mg. de Cl_2 Mn par kg. d'animal.

L'arrêt du cœur se produit en 10 sec. avec chute de la tension. Les mouvements respiratoires s'amplifient et se ralentissent.

16 h. 52 min. Arrêt des mouvements respiratoires.

16 h. 53 min. Apparaissent quatre inspirations profondes espacées de 12 sec. et suivies de la mort de l'animal.

Chien N° 2.

Chien mâle (Rip) ; 8 kg., chloralosé.

15 h. 42 min. Pression carotidienne : 14-12 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 133 à la minute.

Rythme respiratoire : 14 à la minute.

15 h. 44 min. Injection dans la veine saphène de 5,32 mg. de Cl_2 Mn, par kg. d'animal.

15 h. 44 min. 10 sec. Hypertension très fugace de 1 cm. de Hg, puis la pression tombe à 10 cm. ; elle se relève en 12 sec. à 16 cm. puis elle redescend à nouveau en 18 sec. et elle se maintient entre 13-9 cm. de Hg.

15 secondes après l'injection, les mouvements respiratoires augmentent d'amplitude et de fréquence, cette augmentation très nette au début, s'atténue rapidement et 40 sec. après l'injection les mouvements respiratoires sont redevenus réguliers.

Ryhme cardiaque : 135 à la minute.

Rythme respiratoire : 16 à la minute.

15 h. 45 min. 30 sec. L'hypotension continue à s'accentuer et un contrôle par enregistrement de 30 sec. après 3 minutes d'arrêt du cylindre indique que la tension se maintient entre 10-7 cm. de Hg.

15 h. 50 min. Premier contrôle par enregistrement de 30 sec.

Pression carotidienne : 10-7 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 135 à la minute.

Rythme respiratoire : 16 à la minute.

15 h. 53 min. 30 sec. Deuxième contrôle par enregistrement de 30 sec.

Pression carotidienne : 10-7 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 142 à la minute.

Rythme respiratoire : 15 à la minute.

Depuis le moment où l'on constate une hypotension, il y a augmentation de l'amplitude des mouvements cardiaques.

15 h. 55 min. Section du pneumogastrique gauche.

15 h. 55 min. 45 sec. Section du pneumogastrique droit.

La respiration diminue de fréquence, son rythme est de 11 à la minute, l'inspiration est plus ample et plus prolongée, l'amplitude s'est nettement augmentée. La fréquence des battements cardiaques a très légèrement augmenté : 152 à la minute au lieu de 142.

16 h. 01 min. Pression carotidienne : 8-6 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 140 à la minute.

Rythme respiratoire : 12 à la minute.

L'amplitude des mouvements respiratoires a diminué sur ce qu'elle était après la section des deux pneumogastriques et elle est revenue à sa valeur primitive. L'amplitude des mouvements cardiaques a fait de même, elle est alors de 2 cm. de Hg.

16 h. 01 min. 45 sec. Injection dans la veine saphène de 5,32 mg. de Cl_2 Mn, par kg. d'animal.

Très légère hypertension, qui dure 8 sec. et qui est immédiatement suivie d'une hypotension très légère (1 cm. de Hg), qui persiste. L'amplitude respiratoire augmente légèrement 15 sec. après l'injection.

Rythme cardiaque : 134 à la minute.

Rythme respiratoire : 13 à la minute.

16 h. 06 min. Pression carotidienne : 7-5 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 136 à la minute.

Rythme respiratoire : 12 à la minute.

16 h. 07 min. Injection dans la saphène de 10,64 mg. de Cl_2 Mn par kg. d'animal.

Hypertension fugace, suivie d'une hypotension d'une valeur de 2 cm. de Hg, qui persiste.

Rythme cardiaque : 120 à la minute.

Rythme respiratoire : 14 à la minute.

16 h. 11 min. La pression carotidienne s'est relevée (6,5 -4 cm. de Hg).

Rythme cardiaque : 120 à la minute.

Rythme respiratoire : 12 à la minute.

16 h. 12 minè 30 sec. Injection dans la saphène de 53,20 mg. de Cl_2 Mn, par kg. d'animal.

Hypertension à peine marquée, les mouvements cardiaques persistent encore 3 sec. puis chute verticale de la pression qui tombe à zéro.

Les mouvements respiratoires ne subissent aucune modification d'amplitude ou de fréquence pendant 30 sec. après l'arrêt du cœur, ils ne cessent que 22 sec. après que la pression artérielle est tombée à zéro.

Chien N° 4 (Fig. N° 2).

Chien mâle (Boby); 23,500 kg., chloralosé.

17 h. 30 min. Pression carotidienne : 17-15 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 120 à la minute.

Rythme respiratoire : 17 à la minute.

17 h. 31 min. Recherche du réflexe oculo-cardiaque (R.O.C.) en comprimant au maximum les globes oculaires de l'animal pendant 10 sec. Diminution très nette et immédiate de l'amplitude respiratoire, qui ne dure guère que le laps de temps pendant lequel on maintient les doigts sur les yeux.

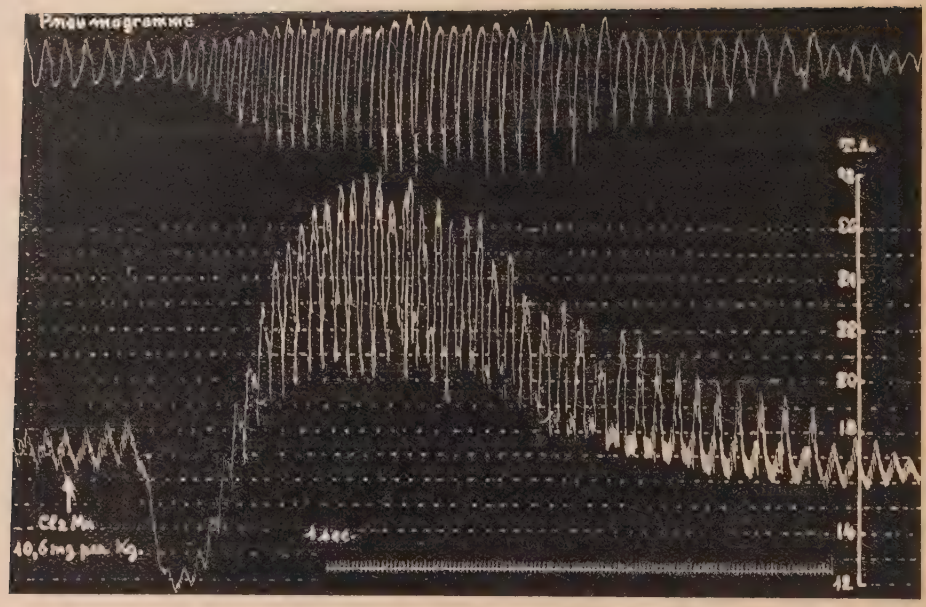

Fig. N° 2 (tracé réduit de 1/3)

Chien N° 4. — 23,5 kg. — Anesthésie au chloralose.

Expérience identique à celle de la fig. N° 1, mais effectuée sur un animal dont on a préalablement sectionné les deux nerfs vagues à la hauteur du cou.

Pendant toute la durée de la compression, il y a eu un ralentissement très marqué du rythme cardiaque (70 à la minute au lieu de 120). En même temps, on constate une très légère augmentation de la pression artérielle (1 cm. de Hg), mais surtout une augmentation de l'écart entre la pression maximale et la pression minimale (18-13 cm. de Hg). Ce phénomène ne dure guère que 5 à 6 sec. puis on constate une diminution brusque et marquée de la pression carotidienne (15-9 cm. de Hg). Cette diminution est très fugace (5 à 6 sec.) et correspond au moment où l'on enlève les doigts des yeux. Après quoi, la pression remonte (18-16 cm. de Hg).

17 h. 31 min. 30 sec. Soit 30 sec. après la fin de la recherche du R.O.C., le rythme respiratoire de même que l'amplitude sont redevenus ce qu'ils étaient au début de l'expérience. Il en va de même pour la pression artérielle et le rythme cardiaque.

17 h. 40 min. Section du vague droit à 3 cm. environ au-dessous de la bifurcation carotidienne.

Cette section influence déjà nettement le rythme et l'amplitude respiratoires, ainsi que la pression carotidienne et le rythme cardiaque.

17 h. 40 min. 10 sec. Section du vague gauche au même niveau que le précédent.

Cette section accentue très nettement les phénomènes constatés sur la respiration et la circulation lors de la section du vague droit.

17 h. 40 min. 30 sec. Soit 20 sec. après la section du dernier vague.

Pression carotidienne : 18-16 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 160 à la minute.

Rythme respiratoire : 20 à la minute.

L'amplitude respiratoire a augmenté très nettement.

17 h. 41 min. On recherche à nouveau le R.O.C. suivant la même technique que précédemment. Le rythme respiratoire est nettement perturbé par le R.O.C. Cette pertur-

bation se manifeste par de l'irrégualirté, qui ne dure que le temps de la compression oculaire. Après le rythme respiratoire est très régulier (14 à la minute) et l'amplitude respiratoire est redevenue très régulière.

La recherche du R.O.C. entraîne une brusque augmentation de la pression carotidienne qui atteint jusqu'à 20,5-19 cm. de Hg. Le rythme cardiaque est de 160 à la minute.

Alors que dans la première recherche du R.O.C. la pression carotidienne et le rythme cardiaque étaient revenus presque instantanément à leurs valeurs normales, cette fois-ci, l'hypertension dure un temps considérable. Rythme cardiaque : 160 à la minute.

17 h. 44 min. Pression carotidienne : 18-16 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 160 à la minute.

Rythme respiratoire : 12 à la minute.

17 h. 44 min. 50 sec. Début de l'injection intraveineuse dans la saphène de 10,64 mg. de Cl_2 Mn, par kg. d'animal (Fig. N° 2).

17 h. 45 min. Fin de l'injection. 2 à 3 sec. après la fin de l'injection, il y a une chute brutale de la pression carotidienne qui tombe à 11 cm. de Hg en moins de 6 sec. Puis elle remonte avec une extrême rapidité et 50 sec. après la fin de l'injection la pression carotidienne atteint 26-20 cm. de Hg., le maximum (27,5-19) est atteint 1 minute après la fin de l'injection.

Rythme cardiaque : 110 à la minute.

Puis la pression artérielle diminue progressivement, pour se stabiliser momentanément à 17-15 cm. de Hg., 3 min. après la fin de l'injection.

Rythme cardiaque : 175 à la minute.

Le rythme respiratoire est augmenté ainsi que l'amplitude. Ces augmentations débutent 10 sec. après la fin de l'injection et 1 min. plus tard le rythme respiratoire est passé à 18 et l'amplitude a triplé, l'un et l'autre se maintiennent à ces chiffres pendant 35 sec. puis ils diminuent. 3 minutes après la fin de l'injection, l'amplitude respiratoire est plus faible qu'auparavant et le rythme est de 15 par minute.

Il est à noter que l'animal a présenté une vive agitation et des gémissements immédiatement après l'injection de Cl_2 Mn.

17 h. 51 min. Pression carotidienne : 12,5-11,5 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 175 à la minute.

Rythme respiratoire : 15 à la minute (irrégulier).

17 h. 58 min. 30 sec. Pression carotidienne : 15-14 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 150 à la minute.

Rythme respiratoire : 20 à la minute (plus régulier qu'auparavant).

18 h. 06 min. Pression carotidienne : 15-14 cm. de Hg (donc légèrement inférieure à l'initiale).

Rythme cardiaque : 160 à la minute.

Rythme respiratoire : 15 à la minute (régulier).

18 h. 07 min. Deuxième injection intraveineuse dans la saphène de 53,20 mg. de Cl_2 Mn par kg. d'animal.

12 sec. après la fin de l'injection, il y a arrêt des mouvements cardiaques et la pression carotidienne amorce une chute foudroyante qui, en 10 sec. la fait passer de 15 cm. de Hg à zéro.

Les mouvements respiratoires persistent 57 sec. après la fin de l'injection, c'est-à-dire 45 sec. après l'arrêt des mouvements cardiaques.

Dans les minutes qui suivent, on remarque de brusques mouvements respiratoires isolés dont l'amplitude est de plus en plus faible.

Chien N° 5.

Chien mâle (Médor) ; 20 kg., chloralosé.

16 h. 30 min. Le chien étant endormi profondément, on rase les poils des pattes de l'animal et on les entoure avec les électrodes imbibées d'une solution saline, que l'on maintient au moyen de bandages humides afin d'éviter la dessication.

On prend 2 tracés électro-cardiographiques. L'un en dérivation D I (dérivation transversale : patte antérieure droite — patte antérieure gauche) et l'autre en dérivation D II (dérivation oblique : patte antérieure droite — patte postérieure gauche).

17 h. 10 min. Injction dans la saphène droite de 10,64 mg. de Cl_2 Mn par kg. d'animal.

17 h. 12 min. On prend un nouveau tracé en D I.

17 h. 13 min. On prend un nouveau tracé en D II.

17 h. 20 min. On tue l'animal par injection dans la saphène de 53,20 mg. de Cl2 Mn par kg.

Résultats : I. En D I : *a*) Avant l'injection : électrocardiogramme normal et régulier. Fréquence : 166 à la minute.

Espace auriculo-ventriculaire (P-R) = 8/100^e de seconde.

b) Après l'injection : Aucun phénomène surajouté, si ce n'est l'accélération de la fréquence, qui est multipliée par 225/100 (374).

P-R = 5/100^e de seconde.

II. En D II : *a*) Avant l'injection : électrocardiogramme normal mais présentant parfois des irrégularités. Fréquence : 136 à la minute.

P-R = 8,5/100^e de seconde.

b) Après l'injection : aucun phénomène surajouté, si ce n'est l'accélération de la fréquence, qui est multipliée par 284/100 (386).

P-R = 5,5/100^e de seconde.

III. Lors de l'augmentation de la fréquence, c'est-à-dire après l'injection de Cl_2 Mn, on constate que l'espace auriculo-ventriculaire (P-R) diminue notablement. Mais cette diminution n'est pas en réalité aussi grande que le ferait supposer l'augmentation de la fréquence.

Ainsi, avec D I, entre la première et la deuxième inscription, la fréquence est passée de 166 à 374 et P-R de 8/100^e à 5/100^e de seconde, alors qu'il aurait dû passer de 8/100^e à 3,5/100^e de seconde. Avec D II, la fréquence est passée de 136 à 386 et P-R de 8,5/100^e à 5,5/100^e de seconde, alors qu'il aurait dû passer de 8,5/100^e à 3/100^e de seconde.

Il y a donc un allongement *relatif* très net du temps de conduction au moment où l'organisme se trouve sous l'effet de l'hypotension due à l'injection intraveineuse de Cl_2 Mn.

Chien N° 6.

Chien mâle (Fidèle) ; 25 kg., chloralosé.

16 h. 10 min. L'animal est profondément endormi. Dénudation de la trachée, incision large entre deux anneaux, introduction d'une canule trachéale et ligature. La canule est reliée à la pompe physiologique de Boulitte, qui est réglé sur une fréquence de 15 mouvements à la minute et sur un débit de 0,22 lit. par mouvement.

Incision sur la ligne médiane du thorax de la peau, de l'aponévrose, des fibres musculaires depuis l'appendice xyphoïde jusqu'à deux travers de doigt au-dessous de la fourchette sternale. Section longitudinale du sternum, en son milieu pour éviter l'artère mammaire interne. Mise en place de l'écarteur de Tuffier et ouverture large de la cavité thoracique. Le péricarde est saisi avec une pince à dissection, il est fendu longitudinale-

ment jusqu'à la base du cœur. A l'aide de l'aiguille de REVERDIN on le fixe par quelques points de suture aux bords de l'ouverture thoracique. Le cœur est ainsi soulevé sur le lit péricardique.

On relie à l'aide d'une érigne et d'un long fil l'oreillette droite au crochet d'un tambour manipulateur monté sur un support, on fait de même pour le ventricule droit. On réalise une assez forte tension des fils et on relie les deux tambours manipulateurs à deux tambours inscripteurs par des tubes de caoutchouc.

Ensuite, suivant la technique habituelle on enregistre la tension artérielle à la fémorale gauche à l'aide du Kymographe de LUDWIG.

17 h. 20 min. Enregistrement des battements auriculaires (côté droit).

Enregistrement des battements ventriculaires (côté droit).

Enregistrement de la pression artérielle.

Pression artérielle : 16-6 cm. de Hg.

Fréquence :

Oreillette : 86 à la minute.

Ventricule : 86 à la minute.

Kymographe : 86 à la minute.

17 h. 21 min. 30 sec. Début de l'injection dans la saphène droite de 10,64 mg. de Cl_2 Mn par kg. d'animal.

Dès la fin de l'injection, qui a duré 12 sec. augmentation de la fréquence :

Oreillette : 140 à la minute.

Ventricule : 140 à la minute.

Kymographe : 140 à la minute.

Pression artérielle : 14-11 cm. de Hg. pendant 10 sec.

Puis, apparition d'une bradycardie (fréquence :

Oreillette : 50 à la minute.

Ventricule : 50 à la minute.

Kymographe : 50 à la minute).

et d'un début d'hypotension qui est maximum 25 sec. après la fin de l'injection ; à ce moment la différentielle est nulle. Pression artérielle = 1,5 cm. de Hg. 35 secondes après la fin de l'injection la maximale et la minimale se différentient à nouveau et 1 min. après la fin de l'injection, les chiffres tensionnels sont revenus sensiblement à leurs valeurs initiales, à cette différence près que la différentielle semble encore plus accusée qu'au début (16-3,5 cm. de Hg). Fréquence comptée au kymographe : 60 à la minute.

En synchonisme parfait avec cette courte phase d'hypotension brutale, on note une diminution considérable dans l'amplitude et la fréquence des battements auriculaires et ventriculaires, qui sont même suspendus pendant les 5 secondes qui correspondent à la valeur la plus basse de la tension artérielle. Immédiatement après, reprise progressive et rapide de l'amplitude et de la fréquence et retour à l'état initial, avec cependant une fréquence légèrement plus lente :

Oreillette : 60 à la minute.

Ventricule : 60 à la minute.

Kymographe : 60 à la minute.

17 h. 31 min. Injection massive dans la saphène de 53,20 mg. de Cl_2 Mn par kg.

On note sur le tracé de la pression artérielle (kymographe) une diminution immédiate de la différentielle et l'effondrement de la tension qui tombe en 10 sec. à 2 cm. de Hg. pour s'annuler complètement dans les 10 sec. suivantes.

Simultanément, sur les tracés auriculaires et ventriculaires, diminution de l'amplitude des contractions et cessation de la tension des fils de transmission par atonie du myocarde.

A l'examen direct, on constate que le cœur reste animé de contractions superficielles et désordonnées qui disparaissent petit à petit.

EN RÉSUMÉ.

I. *Sur le chien normal.*

1° *a*) L'injection intraveineuse de 5,32 mg. de Cl_2 Mn par kg. produit, après une légère hypertension fugace, une hypotension durable (de 13 à 7 cm. de Hg.) en une dizaine de minutes.

b) L'injection intraveineuse de 10,64 mg. de Cl_2 Mn par kg, produit, après une légère hypertension très fugace, une hypotension (de 13 à 7 cm. de Hg.) atteinte dès la fin de la première minute, se maintenant sensiblement telle quelle pendant une douzaine de minutes, pour tendre à remonter ensuite très lentement vers la normale.

c) A la dose de 53,20 mg. de Cl_2 Mn par kg. hypotension brutale avec effondrement total en une vingtaine de secondes de la tension artérielle, mais persistance des mouvements respiratoires pendant 45 secondes après la disparition des systoles.

2° La prise d'électrocardiogrammes en D I et en D II, faite comparativement sur l'animal normal avant l'injection de Cl_2 Mn et dès les premières minutes de la phase hypotensive déterminée par cette injection, ne montre aucun prénomène particulier si ce n'est une augmentation de la fréquence et un raccourcissement de l'espace P-R moins marqué que ne le ferait supposer l'augmentation de fréquence correspondant.

En d'autres termes, l'effet dromotrope positif exercé dans ces conditions par le Cl^2 Mn est moins marqué que l'effet chronotrope positif concomitant.

II. *Sur le chien vagotomisé.*

Dont les deux nerfs pneumogastriques ont été coupés au niveau du cou, l'injection intraveineuse de Cl_2 Mn à la dose de 10,64 mg. par kg. produit son hypotension habituelle de 6 cm. de Hg., mais celle-ci est, contrairement à ce qui se passe chez le chien normal, excessivement brève (18 sec. environ) ; il ne tarde pas à lui faire suite une hypertension considérable (27,5 cm. de Hg.) accompagnée d'une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et en somme, très analogue comme valeur et comme durée, à celle que l'on obtiendrait en injectant 1/100^e de mg. d'adrénaline par kilogramme d'animal. Nous rapprochons cette grosse réaction hypertensive des poussées hypertensives très brèves (correspondant à 2 ou 3 systoles tout au plus)

mais très marquées (4 à 5 cm. de Hg.), que l'on note toutes les 20 sec. environ pendant la longue phase hypotensive produite par la même dose de manganèse chez le chien normal.

III. *Sur le chien soumis à la respiration artificielle.*

(132 cm3 d'air par kilog-minute) et dont le thorax a été ouvert, le Cl_2Mn à la dose de 10,64 mg. par kg. produit une hypotension excessivement marquée (de 16 à 1,5 cm. de Hg.), mais passagère (10 sec.) encadrée entre une descente progressive et une remontée assez rapide (25 sec.) ; la diminution d'amplitude des battements auriculaires et ventriculaires (et même leur arrêt) pendant la période d'hypotension maximale est exactement synchrone de la phase hypotensive et ne persiste pas après elle.

2. — Expérimentation chez le chat

Technique : nos chats ont été anesthésiés à l'uréthane à la dose de 1 g. par kilogramme, que nous avons administré par injection intrapéritonéale.

Il est nécessaire d'attendre une quinzaine de minutes pour que l'animal soit insensibilisé.

La carotide du chat est ensuite mise à nu. Pour cela, on tond les poils de la région antérieure du cou, et on incise la peau sur la ligne médiane, sur une longueur de cinq centimètres. On dissocie les muscles sous-jacents à l'aide de la sonde cannelée et on découvre ainsi la trachée. De chaque côté roule sous le doigt le paquet vasculo-nerveux. On sent battre la carotide, on l'isole avec prudence, on lie le bout céphalique et on place une pince artérielle du côté cardiaque.

On pratique une incision en V entre la ligature et la pince et on introduit l'extrémité effilée d'une canule de Jolyet qu'on lie avec précaution.

On met la canule en relation avec le manomètre à mercure (kymographe de Ludwig) par un tube en caoutchouc rempli de liquide anticoagulant (solution saturée de sulfates de Na et de Mg).

L'enregistrement des variations du volume de la rate se fait à l'aide du plétysmographe de Tournade. Après avoir tondu les poils de l'animal sur une assez grande surface au-dessous des dernières côtes gauches, on incise sur 5 à 6 centimètres, et légèrement en oblique, la peau du ventre et après avoir dissocié les muscles sous-jacents, on amène

la rate hors de l'abdomen et on adapte le plétysmographe. Celui-ci est relié par un tube de caoutchouc à une capsule de MAREY.

Pour l'enregistrement de la respiration, on ajuste sur le thorax de l'animal le pneumographe de TOURNADE que l'on relie par un tube en caoutchouc à une capsule de MAREY.

Les veines de l'oreille étant beaucoup plus difficilement accessibles que chez le lapin et les veines superficielles du membre postérieur beaucoup plus difficiles à atteindre que sur le chien, l'injection intraveineuse de manganèse a été faite à l'aide d'une canule placée à demeure dans la fémorale droite de l'animal. Pour cela, on tond les poils de la face interne de la cuisse droite. On incise la peau sur 5 centimètres dans l'axe du membre. On dissocie les muscles sous-jacents à l'aide de la sonde cannelée, on découvre ainsi la veine fémorale que l'on isole avec précaution. On lie le bout périphérique de la veine et après incision de celle-ci, on introduit dans le bout central l'extrémité effilée d'une canule munie de son mandrin et on la fixe à l'aide d'une ligature.

Chat N° 3.

Chat femelle ; 4,5 kg., uréthanisé.

16 h. 30 min. Pression carotidienne : 9-6 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 85 à la minute.

Rythme respiratoire : 40 à la minute.

Grâce au plétysmographe de TOURNADE, on peut enregistrer les variations de volume de la rate de l'animal.

16 h. 30 min. 45 sec. Injection intraveineuse dans la fémorale droite de 14,18 mg. de Cl$_2$ Mn par kg.

Immédiatement, on note une légère (1 cm. de Hg.) et très fugace (5 sec.) hypertension suivie d'une chute très rapide de la pression qui en 3 secondes passe de 10 à 3 cm. de Hg., chiffre auquel elle se maintient 7 à 8 secondes ; à ce moment, la différentielle n'est plus que de l'ordre de 0,5 cm. de Hg. La pression remonte assez lentement pour atteindre 7 cm. de Hg. en 25 secondes ; au cours de cette ascension l'augmentation de la différentielle, qui atteint 2 cm. au sommet, s'accroît en même temps que la pression artérielle.

15 secondes après l'injection, le rythme respiratoire se ralentit et tombe à 34 à la minute, mais par contre l'amplitude a doublé. 40 secondes après l'injection, l'amplitude respiratoire est revenue ce qu'elle était mais le rythme est plus lent (27 à la minute).

La rate, à la suite de l'injection a diminué de volume (volume qui était maximal ou moment de l'injection), cette diminution est plus accentuée 20 sec. après l'injection et 20 sec. plus tard, elle est revenue à son volume primitif.

Donc, au moment où l'hypotension se trouve le plus marquée on note une diminution du volume de la rate et une augmentation de l'amplitude et un ralentissement des mouvements respiratoires.

16 h. 1 min. 30 sec. Pression carotidienne : 7-5 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 82 à la minute.

Rythme respiratoire : 29 à la minute.

La rate est revenue à son volume initial.

16 h. 32 min. La pression artérielle est à nouveau descendue, mais très lentement cette fois-ci, il y a en même temps un léger ralentissement du rythme.

Les mouvements respiratoires ralentissent et augmentent passagèrement d'amplitude. Le volume de la rate a diminué notablement, il est le même que celui enregistré 20 sec. après l'injection de Cl_2 Mn.

Pression carotidienne : 7-5 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 70 à la minute.

Rythme respiratoire : 20 à la minute.

16 h. 32 min. 15 sec. Les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus irréguliers et de plus en plus faibles et 15 secondes plus tard, ils ont pour ainsi dire disparu.

La pression artérielle remonte lentement et la différentielle s'augmente.

Le volume de la rate a atteint un minimum qui se maintient.

16 h. 33 min. 15 sec. Les mouvements respiratoires sont complètement et définitivement arrêtés.

La pression artérielle passe par un maximum avant de redescendre lentement.

Le volume de la rate est le même qu'une minute plus tôt.

Pression carotidienne : 14-10 cm. de Hg.

Rythme cardiaque : 80 à la minute.

16 h. 35 min. 30 sec. La pression artérielle, qui s'est effondrée à nouveau, atteint 5-2 cm. de Hg et la bradycardie est telle (20 à la minute) que l'on distingue sur la courbe les différents accidents de la pulsation artérielle. La bradycardie va s'accentuant lentement.

Le volume de la rate va lentement diminuant de plus en plus.

16 h. 40 min. Les mouvements cardiaques ont disparu et la pression est voisine de zéro.

Il y a déjà 6 min. 45 sec. que les derniers mouvements respiratoires ont cessé.

EN RÉSUMÉ.

Sur le chat normal uréthanisé, une injection intraveineuse de Cl_2 Mn (14,18 mg. par kg.) pratiquée dans la fémorale détermine, après une légère phase hypertensive, une hypotension marquée, qui s'accompagne d'une augmentation d'amplitude et d'un ralentissement des mouvements respiratoires et d'une diminution du volume de la rate. A cette phase hypotensive fait suite un acheminement vers la pression normale, avec retour de la rate à son volume primitif et reprise presque normale des mouvements respiratoires. Mais cette tension normale n'est pas atteinte que la pression rediminue à nouveau, que le volume de la rate fait de même et que les mouvements respiratoires augmentent une deuxième fois d'amplitude. Puis, tandis que les mouvements respiratoires commencent à s'effacer, et à devenir de plus en plus superficiels pour disparaître complètement, on voit se produire une phase hypertensive très marquée, faisant penser peut-être à une décharge d'adrénaline, à la suite de laquelle apparaît une bradycardie excessivement marquée, qui va s'accentuant de plus en plus jusqu'à la disparition totale des systoles 6 min. 45 sec. après celle des mouvements respiratoires.

3. — CONCLUSIONS

Après avoir confirmé l'action hypotensive de Cl_2 Mn, signalée précédemment par tous les auteurs, nous croyons, pour tenter d'interpréter le mécanisme de cette hypotension, pouvoir nous appuyer sur les faits suivants :

1° L'effet hypotensif déterminé sur le chien en respiration artificielle par l'injection intraveineuse de Cl_2 Mn (10,64 mg. par kg.) s'accompagne d'une modification considérable des battements cardiaques (bradycardie, diminution de l'amplitude, arrêt quelques secondes en diastole). A cette dose et dans nos conditions expérimentales ces phénomènes apparaissent entièrement reversibles et sont rigoureusement synchrones à l'hypotension et ne lui persistent pas.

2° Au cours de cette même phase hypotensive chez le chien chloralosé normal, l'examen des électrocardiogrammes pratiqué en D I et en D II ne montre aucun phénomène pathologique, si ce n'est un effet dromotrope positif moins intense que l'effet chronotrope positif, d'où en d'autres termes, un allongement relatif de l'espace P-R.

3° L'effet hypotensif se trouve considérablement modifié après section des deux nerfs vagues, étant en partie alors remplacé par une phase hypertensive marquée.

4° Sur l'animal normal ou bivagotomisé après injection d'une dose mortelle de Cl_2 Mn nous avons toujours observé que les mouvements respiratoires persistaient quelques instants après la cessation des systoles.

5° Nous avons noté, mais cette fois-ci, sur le chat uréthanisé, que la phase hypotensive s'accompagnait d'une contraction de la rate et qu'à la phase mortelle les mouvements respiratoires cessent bien avant les battements cardiaques.

En définitive, sans nier la participation des phénomènes vaso-moteurs dans l'hypotension due au manganèse, nous mettons en évidence le rôle du msucle cardiaque et de son inervation vagale.

CHAPITRE III

ACTION SUR LES ORGANES ISOLÉS

1. — Action sur le muscle de sangsue

Le principal intérêt présenté par les études pharmacodynamiques entreprises sur la préparation de sangsue réside dans le fait qu'elle constitue (Fuhner, Minz) un des meilleurs réactifs biologiques de l'acétylcholine.

Technique : la sangsue placée sur sa face dorsale est fixée par quelques épingles sur une planchette de liège. Deux coups de ciseaux partant des commissures labiales partagent la sangsue en deux portions : ventrale et dorsale. Seule la partie antérieure de celle-ci est conservée, car l'expérience a montré (Kahlson et Uvnas, 1935) que le segment dorsal antérieur est le plus sensible à l'acétylcholine. La chaine nerveuse et les viscères ont disparu avec l'enlèvement de la partie ventrale. On s'assure qu'il n'en reste pas trace. On supprime, pour plus de sûreté, la tête de l'animal, éliminant ainsi les ganglions cérébroïdes qu'il est délicat d'arracher totalement et le muscle dorsal est suspendu dans une solution de Ringer pour grenouilles, préparée suivant les indications de Wachholder (1933) avec un pH voisin de 7,1. Le volume du Ringer dans lequel est plongé le muscle est toujours de 20 cm3. Nous avons utilisé la solution suivante : Cl Na 6,27 g., Cl K 0,154 g., Cl_2 Ca 0,156 g., PO_4 H_2 N/1 1,81 cm3, CO_3 Na_2 q. s. pour obtenir un pH de 7,1 et H_2O q. s. p. 1000 cm3.

Les contractions du muscle seront enregistrées, grâce à un levier amplificateur, sur un cylindre animé d'un mouvement uniforme très lent. Enfin, un courant d'oxygène, arrivant bulle à bulle, assure l'aération du milieu. Ce courant est indispensable pour obtenir une sensibilité satisfaisante de la préparation.

Sous l'influence d'un poids convenable, le muscle se détend peu à peu. Au bout d'un certain temps (une heure et demie à deux heures) la trace laissée par le stylet est horizontale et l'expérience peut commencer.

Dastugue (1940) a constaté que certains sels de manganèse, essayés par lui sur le muscle dorsal énervé de sangsue, provoquaient une élévation de tonus sans contractions rythmées et ce, à partir des concentrations suivantes :

	Concentrations	pH de la solution mère
Chlorure de manganèse	1 p. 2.000	7,2
Bromure —	1 p. 1.000	< 6,8
Azotate —	1 p. 250	< 6,8
Sulfate —	1 p. 2.000	< 6.8

Dans nos expériences, nous avons utilisé des concentrations de chlorure de manganèse inférieures à 1 p. 2.000, de façon à n'étudier que l'action du manganèse vis-à-vis de l'acétylcholine par rapport au muscle dorsal énervé de sangsue.

Après deux étalonnages à l'acétylcholine à 1 p. 200.000, pendant 3 minutes, lavage et retour au tonus initial, addition de Cl_2 Mn à 1 p. 10.000 et 6 minutes après, addition d'acétylcholine à 1 p. 200.000 : la contraction est inchangée.

Lavage.

Nouvel étalonnage, identique aux premiers.

Nouvelle addition de Cl_2 Mn à 1 p. 10.000 pendant 6 minutes puis addition d'acétylcholine à 1 p. 200.000 : contraction inchangée.

Lavage.

Addition de Cl_2 Mn à 1 p. 5.000, la concentration acétylcholinique est de moitié inférieure à l'étalonnage.

Après lavage, un dernier étalonnage fournit une contraction restant inférieure de moitié à la contraction initiale.

Fig. N° 3

Muscle dorsal énervé de Sangsue :

En A, acétylcholine (1 p. 200.000) pendant 3 minutes ; en Mn, Cl_2 Mn (1 p. 8.000) pendant 6 minutes ; en L, lavages.

Sur une autre préparation (fig. N° 3), étalonnage à l'acétylcholine à 1 p. 200.000, pendant 3 min.

Lavage. Retour au tonus initial.

Addition de Cl_2 Mn à 1 p. 8.000 pendant 6 min., l'action de l'acétylcholine est inopérante.

Malgré des lavages répétés, il est impossible d'obtenir une nouvelle réponse du muscle à l'acétylcholine.

EN RÉSUMÉ.

Aux dilutions de 1 p. 5.000 et 1 p. 8.000 le Cl_2 Mn détermine donc sur le muscle dorsal énervé de sangsue un antagonisme non reversible vis-à-vis de l'acétylcholine.

2. — Action sur le muscle grand droit de grenouille

Technique : le muscle *Rectus abdominalis* de grenouille est isolé avec précaution, fixé à la manière de l'intestin isolé sur un myographe et plongé dans un bain de Ringer aéré de pH = 7,0. Le volume du bain de Ringer utilisé a toujours été de 20 cm3.

La solution de Ringer utilisée a pour formule : Cl Na 6,27 g., Cl K 0,154 g., Cl_2 Ca 0,156 g., PO_4H_3 N/1 1,81 cm3, CO_3Na_2 q. s. p. un pH de 7,0 et H_2O q. s. p. 1.000 cm3.

Muscle N° 1.

Après quelques instants de repos, le muscle est étalonné à l'acétylcholine à 1 p. 2.000.000, pendant 3 min.

Lavage et retour au tonus initial.

Nouvel étalonnage après 6 min. de contact avec du Cl_2 Mn à 1 p. 8.000 : la concentration est presque totalement annulée.

Lavage et retour au tonus initial.

Etalonnage avec la même quantité d'acétylcholine : on obtient une concentration double de la concentration initiale.

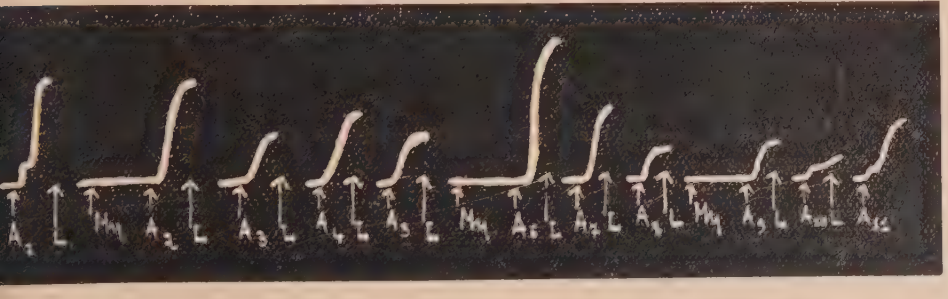

Fig. N° 4

Muscle *Rectus abdominalis* de Grenouille :

En A, acétylcholine (1 p. 2.000.000) pendant 3 minutes ; en Mn, Cl_2 Mn (1 p. 16.000) pendant 6 minutes ; en L, lavages.

Muscle N° 2 (fig. N° 4).

Etalonnage à l'acétylcholine (1 p. 2.000.000) pendant 3 min. (A_1).

Lavage et retour au tonus initial.

Addition de Cl_2 Mn (1 p. 16.000) et 6 min. plus tard acétylcholine (A_2) : contraction inchangée.

Après plusieurs séries de lavages, on pratique trois nouveaux étalonnages à l'acétylcholine (A_3 A_4, A_5) qui donnent tous les trois une contraction égale et de moitié inférieure à la contraction initiale.

Après une nouvelle addition de Cl_2 Mn à 1 p. 16.000, la contraction acétylcholinique (A_6) dépasse l'amplitude du premier étalonnage.

Après plusieurs lavages, on assiste à une décroissance dans les réponses du muscle à l'acétylcholine (A_7, A_8).

A nouveau Cl_2 Mn et acétylcholine (A_9) fournissent une contraction identique à celle du dernier étalonnage et inférieure de moitié à l'étalonnage initial.

Après lavage, nouvel étalonnage (A_{10}) fournissant une valeur inférieure à la précédente (soit le quart de l'étalonnage initial).

Enfin, un dernier étalonnage (A_{11}) donne une contraction double de la précédente.

Nous nous trouvons devant une série de phénomènes complexes difficiles à interpréter, mais qui nous permettent de supposer, au moins à titre d'hypothèse, une double action du manganèse suivant les conditions expérimentales. Nous assistons d'une part à des phénomènes d'inhibition très nets à la concentration de 1 p. 8.000, tandis que pour une concentration de 1 p. 16.000 on assiste, suivant l'intensité et la prolongation des lavages et par conséquent suivant vraisemblablement le degré d'imbibition du muscle par rapport à la solution de Cl_2 Mn, à une intrication de phénomènes inhibiteurs et sensibilisateurs qui semblent revenir de façon périodique quand on fait succéder dans le même ordre : les additions de manganèse, d'acétylcholine, les étalonnages à l'acétylcholine seule et les lavages répétés.

Muscle N° 3.

Etalonnage à l'acétylcholine (1 p. 2.000.000) pendant 3 minutes.

Lavages répétés.

Addition de Cl_2 Mn (1 p. 8.000), 6 min. après, addition d'acétylcholine : aucune contraction.

Lavage.

Etalonnage à l'acétylcholine : réponse identique à la contraction initiale.

Lavage.

Répétition de l'étalonnage : réponse identique.

Lavage.

Addition de Cl_2 Mn (1 p. 12.000) 6 min. après laquelle l'action de l'acétylcholine se trouve très faiblement diminuée.

Muscle N° 4.

Etalonnage à l'acétylcholine à 1 p. 2.000.000 pendant 3 min.

Lavages.

Addition de Cl_2 Mn (1 p. 10.000) : contracture acétylcholinique légèrement inférieure à la précédente.

Lavages répétés.

Etalonnage donnant une contraction égale au quart de la réponse initiale.

Lavages répétés.

De nouveau Cl_2 Mn (1 p. 10.000) ; la réponse acétylcholinique a une intensité double de l'étalonnage précédent, mais restant nettement inférieur à l'étalonnage primitif.

Lavage.

Etalonnage fournissant une réponse inférieure à la contraction précédente ; enfin, après une série de lavages, un dernier étalonnage fournit une contraction presque aussi intense que la contraction initiale.

EN RÉSUMÉ.

De ces quatre expériences, dont les résultats se présentent comme assez complexes, mais très concordants, il nous paraît pouvoir déduire que :

1° En présence du muscle *Rectus abdominalis* de grenouille, le Cl_2 Mn à des dilutions de 1 p. 8.000, agissant pendant 6 min. détermine un empêchement total de la contraction produite par l'acétylcholine à la dilution de 1 p. 2.000.000 agissant pendant 3 min. Cet antagonisme est à la fois total et reversible, puisqu'il disparaît sous l'influence de lavages répétés.

2° A des concentrations inférieures de Cl_2 Mn ou bien on n'arrive pas à mettre en évidence l'antagonisme, ou bien celui-ci n'apparaît qu'après une série de lavages. Dans ce dernier cas, tout se passe comme si, dans un premier temps les lavages agissaient moins en enlevant du Cl_2 Mn qu'en donnant le temps à celui qui est resté au contact de la préparation d'atteindre les cellules sensibles ; puis, dans un deuxième temps, en répétant encore les lavages, tout se passe comme si l'action de l'élimination l'emportait et on arrive à obtenir l'étalonnage primitif. Ou encore, pourrait-on rapprocher ces phénomènes de ceux qui ont permis à Straub de classer un certain nombre d'agents pharmacodynamiques sous le nom de poisons potentiels, c'est-à-dire de substances dont l'intensité d'action dépend de la modification du degré d'excitation.

3. — Action sur le cœur isolé d'*Helix Pomatia*

La préparation de cœur d'*Helix Pomatia* est un test biologique maintes fois utilisé en physiologie et en pharmacodynamie à la suite de Biedermann, Lapicque et Cardot, Binet et Perles, Mougeot et Aubertot, Dodel et Dastugue (en hydrologie expérimentale), Gautrelet, Halpern et Corteggiani, etc.

Technique : par un choc modéré sur le premier tour de spire, immédiatement en arrière de l'ouverture, on brise la coquille et on agrandit l'orifice à l'aide d'une pince. On aperçoit le cœur recouvert de son péricarde ; on l'incise de droite à gauche et on distingue l'oreillette, le ventricule et l'aorte qui le prolonge. On glisse sous le cœur deux fils de soie, l'un au-dessus de l'oreillette, l'autre sur l'aorte le plus loin possible de son origine. On fixe l'un des fils à demeure et l'autre fil est relié à un levier inscripteur très léger.

La solution de Ringer aéré, dont nous nous sommes servis ,est la suivante (formule de Cardot) : Cl Na 8,50 g., Cl K 0,64 g., Cl_2 Ca 6 H_2O 3,50 g., Cl_2 Mg, 6 H_2O 8,70 g. et H_2O q. s. p. 1.000 cm3 ; pour l'usage, on prend deux volumes de cette solution auxquels on ajoute un volume d'eau. Le volume du Ringer dans lequel était plongé le cœur a toujours été de 20 cm3.

Cœur N° 1.

L'addition successive de I puis II, IV et finalement VI gouttes (1) de Cl_2 Mn à 1 p. 10 (dilution finale 1 p. 650) détermine :

1° Une diminution considérable de la fréquence qui passe de 21 à 11 à la minute.

2° Une arythmie caractérisée par l'apparition irrégulière d'extra-systoles.

3° Dans l'ensemble une diminution de l'amplitude des contractions, diminution d'ailleurs très irrégulière.

4° Une légère baisse du tonus.

Cœur N° 2.

Rythme régulier. Amplitude égale. Fréquence : 26 à la minute.

On ajoute d'une seule fois IV gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 10 (dilution finale : 1 p. 1.000). On ne note aucun phénomène toxique net, sauf une légère bradycardie, la fréquence passant de 26 à 23 à la minute.

Après lavage, rythme régulier, mais plus lent qu'au début (15 à la minute). L'addition successive de IV, puis VIII gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 10 (dilution finale : 1 p. 500) détermine, outre une légère baisse du tonus,, un espacement considérable des systoles (fréquence : 8 à la minute) qui se succèdent cependant de façon régulière et en gardant leur amplitude initiale.

Plusieurs séries de lavages répétés laissent persister ces modifications sans retour au rythme primitif.

---

(1) I goutte = 0,05 cm3.

Cœur N° 3.

Rythme régulier (fréquence : 26 à la minute). Amplitude égale.

L'addition successive de I puis II gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (dilution finale : 1 p. 1.000) ne donne aucune modification toxique, si ce n'est une légère bradycardie (fréquence : 22 au lieu de 26 à la minute).

Après lavage, l'addition de V gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (dilution : 1 p. 400) détermine tout d'abord une diminution assez marquée de l'amplitude des contractions qui, au bout d'une trentaine de secondes s'espacent d'une façon très considérable tout en devenant beaucoup plus amples.

EN RÉSUMÉ.

Sur une préparation de cœur total isolé d'*Helix Pomatia* le Cl_2 Mn détermine à des dilutions voisines de 1 p. 650 une série de phénomènes toxiques (dont le plus apparent est le ralentissement des contractions) qui paraissent irréversibles, le retour à l'état normal n'étant pas obtenu après plusieurs séries de lavages répétés.

4. — Action sur le ventricule isolé d'*Helix Pomatia*

Cœur N° 4 (Ventricule seul isolé).

Amplitude constante. Rythme très régulier (24 à la minute).

L'addition de II gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 10 (dilution : 1 p. 2.000) détermine une légère baisse du tonus et un ralentissement des contractions dont le rythme passe de 24 à 20.

Après lavage et retour à la normale, on ajoute III gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 10 : comme précédemment légère baisse du tonus et ralentissement du rythme des contractions qui passe de 20 à 17 à la minute.

On fait plusieurs séries de lavage, on obtient un retour à la norme, avec une fréquence de 21 à la minute.

Addition de X gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 10 (dilution : 1 p. 400) : pas de chute du tonus plus marquée que lors des additions précédentes.

Lavages répétés. Fréquence : 18 à la minute.

Addition de XX gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 10 (dilution : 1 p. 200) : immédiatement diminution très marquée de l'amplitude des systoles suivantes, puis cette amplitude s'accroit dépassant même la valeur initiale accompagnée d'une bradycardie très prononcée (fréquence 7 à la minute).

Après des lavages répétés on observe un arrêt complet des contractions cardiaques qui reprennent sous l'influence de l'addition de Cl2 Mn à 1 p. 2.000 ou 1 p. 1.000, ce phénomène paradoxal s'est répété trois fois.

Cœur N° 5 (ventricule seul isolé).

Amplitude constante. Rythme régulier : 31 à la minute.

L'addition de V gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (dilution : 1 p. 400) produit en quelques secondes un arrêt du cœur en diastole.

Lavages. Réapparition du rythme régulier normal.

Addition de II gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (dilution : 1 p. 1.000) : diminution considérable de l'amplitude des systoles, qui cependant ne disparaissent pas totalement et qui

reprennent au bout d'une vingtaine de secondes une amplitude un peu inférieure à l'amplitude initiale (fréquence : 24 à la minute). A ce moment, l'addition de I goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (dilution finale : 1 p. 650) produit un arrêt total du cœur.

Lavages répétés. Reprise régulière des contractions.

Addition de II gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 5 : arrêt du cœur.

Nouveaux lavages. Nouvelle reprise des contractions amples et régulières (fréquence : 26 à la minute).

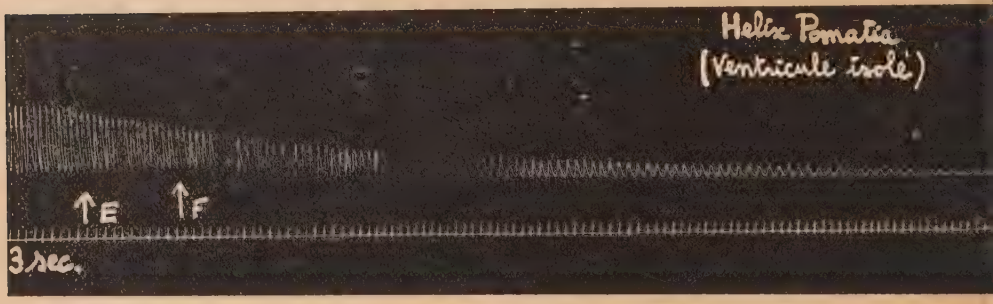

Fig. N° 5

Ventricule isolé d'*Helix Pomatia* N° 5 :

Enregistrement des contractions du ventricule isolé et immergé dans 20 cm3 de liquide de Cardot. Additions successives, à 30 sec. d'intervalle, de 1 goutte d'une solution de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (E et F).

Addition de I goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 5, puis d'une nouvelle goutte 30 sec. environ plus tard : diminution et ralentissement réguliers des systoles qui finissent par disparaître complètement au bout de 6 min. (fig. N° 5).

Lavages répétés. Reprise des contractions amples et régulières (fréquence : 22 à la minute).

Addition de X gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 5 (dilution : 1 p. 200) : arrêt quasi immédiat du cœur en diastole.

Après plusieurs lavages répétés, on assiste à un phénomène identique à celui que nous avons décrit à la fin de la précédente expérience ; c'est-à-dire qu'à plusieurs reprises l'arrêt des contractions, qui persiste après lavage, est levé par addition de Cl_2 Mn à des doses variant de I à II gouttes d'une solution à 1 p. 10.

EN RÉSUMÉ :

Les phénomènes toxiques présentés par le ventricule isolé d'*Hélix Pomatia* sous l'influence du Cl_2 Mn rappellent assez, surtout en ce qui concerne la chute du tonus et la bradycardie, ce qui a été dit pour le cœur total. L'action est déjà manifeste à la concentration de 1 p. 2.000 et l'arrêt se produit à 1 p. 650. Contrairement à ce qui se passe pour le cœur total la réaction paraît reversible, notamment à la concentration de 1 p. 400.

5. — Action sur le cœur isolé de grenouille (Méthode de Straub)

L'action des sels de manganèse sur le cœur de grenouille a déjà été envisagée par un certain nombre d'auteurs, notamment Harnack (1874) et Kobert (1883). On observe tout au début une courte accélération du rythme, puis il y a bientôt arrêt des systoles ; le muscle cardiaque qui, à ce moment répond encore aux excitations mécaniques ou médicamenteuses (camphre et physostigmine) peut à son tour, mais beaucoup plus tard, devenir inexcitable. Ces résultats ne sont pas empêchés par addition préalable d'atropine. L'arrêt du cœur se produirait en diastole sur une préparation isolée et *in situ* dans un état intermédiaire entre diastole et systole (Richet, 1882).

Ces données ont été confirmées par Caliebe (1928) qui a constaté aussi des troubles très nets de la conduction se traduisant par l'apparition de « groupes », la bradycardie, arrêts temporaires en diastole, la contractilité n'étant pas encore à ce stade (5 mg. de Cl_2 Mn pour un animal). Il a constaté les mêmes phénomènes sur le cœur isolé (appareil de Williams), l'organe étant plongé dans une solution de 1 à 2 p. 100. Cremer et Schweitzer, en 1930, confirment à leur tour ces résultats et soulignent qu'ils ne sont pas d'origine vagale. Schuster (1925) à indiqué comme dose limite d'action sur le cœur isolé une dilution de 1 p. 10.000 ; à la concentration de 1 p. 1.000 il y a arrêt du cœur. Dodel et Maino en 1933, indiquent que l'injection dans les sacs lymphatiques de *Rana temporaria* de 10 mg. de Cl_2 Mn amène, au bout de quelques secondes, un ralentissement de plus de moitié du rythme avec alongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire. A la dose de 20 mg. on assiste à l'arrêt du cœur en diastole au bout de quelques minutes. Enfin, Hendrych et Escobar-Bordoy, en 1935, montrent que tous les sels de manganèse exercent sur le cœur de grenouille une action paralysante, les sels complexes se montrant un peu moins actifs que les sels simples.

Nous avons repris à notre tour une étude analogue de la façon suivante :

Technique : grenouille sacrifiée après destruction de la moelle. Le cœur est mis à nu. On fixe par ligature un fil très mince à l'extrême pointe du cœur. Une canule en verre est introduite dans une des branches de l'aorte et poussée jusqu'au ventricule et l'on pose une ligature.

Puis, le cœur, isolé par section des aortes et de la veine cave, est suspendu dans une chambre humide (Dispositif de Straub) où par-

viennent des bulles d'oxygène. Un centimètre-cube de solution de Ringer est introduit par la canule dans le ventricule, qui lui imprime un mouvement de va-et-vient à chaque systole. On renouvelle le Ringer jusqu'à ce que le liquide devienne absolument clair. Les oreillettes dans ces conditions se contractent à vide. Le fil partant de la pointe du cœur est relié à un levier inscripteur.

Ce dispositif enregistre essentiellement les mouvements de la pointe du ventricule, mais il permet aussi de se renseigner sur les contractions des oreillettes, celles-ci provoquant un petit accident initial sur la courbe de la contraction ventriculaire (fig N° 6).

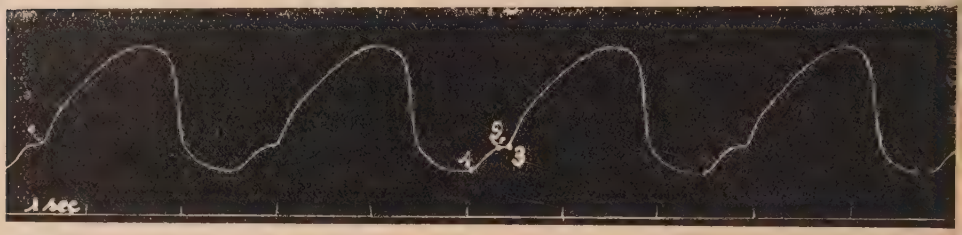

Fig. N° 6

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Enregistrement des contractions sur un cylindre à marche rapide.

On voit que la valeur du temps de conduction peut être appréciée en tenant compte sur l'accident correspondant à la contraction ventriculaire de 3 points que la courbe prise à grande vitesse met bien en évidence :

1 : Début de la contraction auriculaire.
2 : Fin de la contraction auriculaire.
3 : Début de la contraction ventriculaire.

L'intervalle compris entre 2 et 3 = temps de la conduction ou espace auriculo-ventriculaire. L'enregistrement n'en est possible que parce que la contraction auriculaire, qui se fait à vide, soulève légèrement la pointe du ventricule immobile à ce moment.

Le Ringer employé a été préparé suivant la formule de Wachholder (formule d'hiver : Cl Na 6,27 g., Cl K 0,154 g., Cl_2 Ca 0,156 g., PO_4 H_4 N/1 1,81 cm3, CO_3 Na_2 q.s. pour obtenir un pH de 7,2, H_2O q.s. p. 1.000 cm3).

Dans toutes les expériences, le volume du Ringer a toujours été de 1 cm3.

Cœur N° 1.

(Cœur de *Rana esculenta*). Température de la chambre : 15-16°.

Contractions parfaitement normales au rythme de 54 à la minute.

On ajoute dans la canule I goutte (1) de Cl_2 Mn à 1 p. 1.750, ce qui représente une dilution de 1 p. 35.000 : on observe aucun effet appréciable.

(1) I goutte = 0,05 cm3, ce qui ne modifie pas de façon appréciable le volume initial du Ringer.

Environ 2 min. plus tard, on ajoute I goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 175 (dilution finale : 1 p. 3.500).

Aucun effet apparent n'étant encore obtenu, on change à plusieurs reprises le liquide de Ringer.

Au bout de 1 min. 40 sec. on ajoute I goutte de Cl_2 Mn à p. 17,5 (dilution finale : 1 p. 350) : on observe dans les 6 sec. suivantes une diminution très importante de l'amplitude des mouvements de la pointe, qui est immédiatement suivie d'un arrêt du cœur en diastole.

A l'examen direct, le ventricule arrêté révèle une dilatation supérieure à celle réalisée par la diastole habituelle ; ce phénomène ne s'inscrit pas sur la courbe car la pointe du cœur ne s'abaisse pas plus dans ces conditions que précédemment. On constate également, que les oreillettes continuent à battre encore pendant plusieurs secondes avant de s'arrêter à leur tour, en se dilatant considérablement, ce qui indique un reflux du liquide ventriculaire par relâchement des valvules. Le liquide s'écoule dans ces conditions par les orifices non ligaturés des oreillettes.

L'expérience est arrêtée à ce stade.

Cœur N° 2.

(Cœur de *Rana temporaria*). Température de la chambre : 15-16°.

Battements normaux à la fréquence de 35 à la minnute (fig. N° 7).

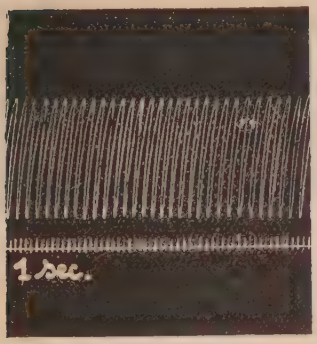

Fig. N° 7

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Cœur normal. Battements réguliers (à la fréquence de 35 à la minute ; Température de la chambre : 15-16°).

On ajoute au liquide de Ringer (1 cm3 dans la canule) I goutte de Cl_2 Mn à 1p. 85 (dilution finale de 1 p. 1.700) : pas d'effet appréciable. 3 minutes après addition d'une nouvelle goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 85 (dilution finale : 1 p. 850) : quelques secondes plus tard, diminution très nette de l'amplitude des systoles (1/3 environ) et de la fréquence des battements (30 à la minute). On observe en même temps, un changement dans l'ordre de succession des contractions auriculo-ventriculaires : le ventricule se contractant, dans ces conditions, avant les oreillettes ; en effet, on observe après la diastole ventriculaire un abaissement du stylet indice de la diastole oriculaire.

On procède alors à un lavage répété, après lequel on constate que le cœur revient à sa norme : relèvement progressif de la hauteur des systoles, retour à l'ordre de succession normal, rythme légèrement plus lent (28 au lieu de 35 à la minute).

Au cours de cette restitution, on observe une forte bradycardie avec formation temporaire de groupes (fig. N° 8). A l'examen direct, on constate comme dans le cas initial une forte dilatation momentanée des oreillettes avec fuite goutte à goutte de liquide de Ringer à leur niveau. Cette phase dure environ 3 minutes (rythme : 19 à la minute), au bout de laquelle le cœur reprend un aspect tout à fait normal.

En somme, à cette dose, l'intoxication par le Cl_2 Mn paraît entièrement reversible.

Après un dernier lavage, on ajoute I goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 85 (dilution finale : 1 p. 1.700, de moitié inférieure à la précédente). 30 sec. après, on observe de nouveau

une diminution de l'amplitude des systoles (1/5 environ), par contre l'ordre de succession précédemment mentionné reste ici normal ; dans ces conditions le graphique met en évidence un allongement de l'intervalle auriculo-ventriculaire (fig. N° 9).

On lave. Retour à la normale : donc reversibilité absolue.

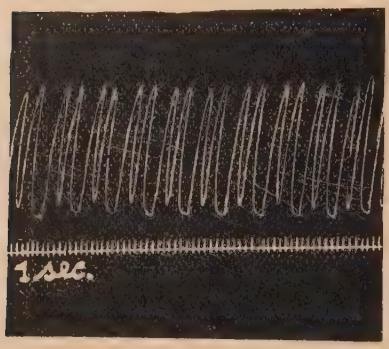

Fig. N° 8

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Cœur N° 2. Cœur intoxiqué par une solution de Cl_2 Mn à 1 p. 850.
Au cours des lavages, on assiste à un retour progressif vers le comportement normal avec persistance d'une forte bradycardie et apparition temporaire de phénomènes de groupes.

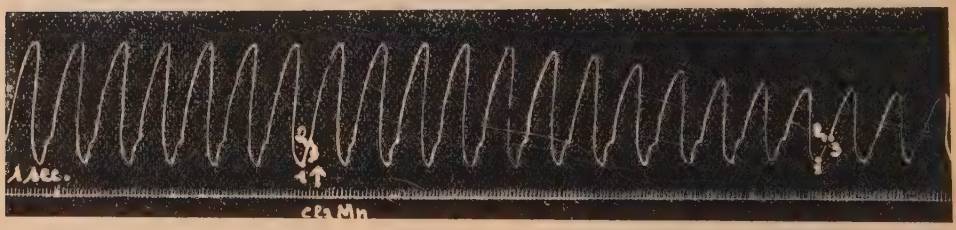

Fig. N° 9

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Cœur N° 2. Sous l'influence du Cl_2 Mn à 1 p. 1.700, on note une diminution de l'amplitude des systoles, de la bradycardie et un allongement de l'espace auriculo-ventriculaire (2-3).

On répète l'expérience dans les même conditions avec les mêmes résultats : diminution de la hauteur des systoles, ralentissement du rythme et allongement de l'intervalle auriculo-ventriculaire. On constate en outre que la hauteur de la contraction auriculaire ne varie pas au cours de l'expérience (d'après notre dispositif d'expérience le poisson ne peut pas atteindre directement l'oreillette mais sulment par diffusion).

Lavages répétés avec retour à la normale : donc reversibilité parfaite des phénomènes.

On ajoute I goutte d'une solution de sulfate neutre d'atropine à 1 p. 20.000 (dilution finale : 1 p. 400.000) : on n'observe aucune modification.

Deux minutes après, on ajoute à nouveau I goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 85 qui détermine d'emblée les modifications habituelles.

Nous pouvons donc dire qu'à ces doses et dans ces conditions, l'atropine n'a pas empêché l'action habituelle du Cl_2 Mn. Cette action se montre d'ailleurs encore entièrement reversible sous l'influence des lavages et l'expérience se termine avec une préparation dont le comportement semble, en tous points, identique à ce qu'il était au début de l'expérience.

Cœur N° 3.

(Cœur de *Rana temporia*). Température de la chambre : 15-16°.

Technique analogue aux précédentes, mais de plus deux fines électrodes de platine sont appliquées légèrement de part et d'autre du ventricule et sont, par ailleurs en relation avec une bobine d'induction (chariot de du Bois-Reymond). Il est possible de la sorte de se rendre compte, de façon approchée et suffisante en l'occurence, du degré d'excitabilité de la préparation. L'écartement des bobines est réglé de façon à obtenir l'excitabilité liminaire ; cet écartement est resté fixe pendant toute l'expérience.

Ne disposant pas d'un appareil pour masquer le courant de fermeture, nous avons travaillé avec deux excitations successives : fermeture et ouverture, qui ont parfois donné lieu à deux réponses.

Fig. N° 10

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Cœur N° 3. Cœur normal (rythme : 22 à la minute). Réponse à l'excitation électrique fournie par une bobine d'induction (E).

Après avoir observé le fonctionnement du cœur et ses réponses à l'excitation électrique (fig. N° 10) (rythme : 22 à la minute), on ajoute 1 goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 165 à la solution de Ringer (1 cm3), soit une dilution finale de 1 p. 3.300. On note une diminution très faible de la hauteur des systoles et le seuil d'excitabilité n'est pas abaissé.

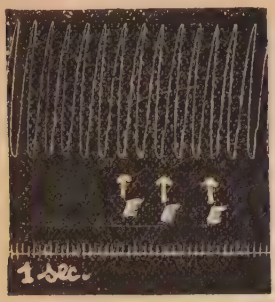

Fig. N° 11

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Même préparation que celle de la fig. N° 10.

Au contact d'une solution de Cl_2 Mn à 1 p. 1700, l'excitabilité a diminué et celui-ci ne répond plus aux excitations électriques précédemment efficaces (E).

Après plusieurs lavages et retour à la norme, on ajoute I goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 85 (dilution finale : 1 p. 1.700).

Dans les 6 à 7 sec. qui suivent, on assiste à un abaissement de la hauteur des systoles plus marqué que précédemment et surtout à une diminution de l'excitabilité, le muscle ne fournissant aucune réponse aux excitations précédemment efficaces (fig. N° 11).

Après une série de lavages répétés l'excitabilité et la hauteur des systoles sont redevenues ce qu'elles étaient au début de l'expérience, donc réversibilité totale des phénomènes.

On répète l'expérience dans les mêmes conditions avec les mêmes résultats.

Après lavages, on assiste comme d'habitude à la reversibilité totale des phénomènes.

Même cœur bien rétabli ; comme dans le cas précédent, on ajoute successivement, à quelques secondes d'intervalle, une goutte, puis une autre goutte de Cl_2 Mn à 1 p. 85 (dilution finale : 1 p. 850) ; ce qui a pour effet d'abaisser très fortement la hauteur des systoles et d'arrêter le cœur. Le muscle reste dans ce cas électriquement excitable.

L'examen direct nous permet de constater que les oreillettes continuent à battre encore pendant plusieurs secondes, comme nous l'avons constaté dans la première expérience.

Le cœur est lavé à plusieurs reprises ; il répond à chaque excitation en augmentant la hauteur de ses systoles, finalement les battements spontanés reprennent immédiatement après une excitation, le rythme est plus rapide qu'au début de l'expérience (31 à la minute). Nouvelle preuve de la réversibilité des phénomènes.

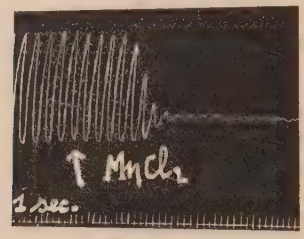

Fig. N° 12

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Cœur N° 3. Sous l'influence d'une concentration suffisante en Cl_2 Mn (1 p. 850), on obtient l'arrêt du ventricule mais avec persistance cependant des contractions auriculaires qui s'inscrivent encore sur le tracé.

L'expérience est répétée en ajoutant d'emblée II gouttes de Cl_2 Mn à 1 p. 85 et ainsi que le prouve la figure N° 12 l'on obtient le même résultat. On voit nettement d'après cette figure les accidents de la courbe indiquant la persistance des contractions auriculaires après arrêt du ventricule. On constate également que le cœur répond à chaque excitation électrique (fig. N° 13). Au cours de ces excitations, le cœur est lavé à plusieurs reprises et l'on constate que dans ces conditions, la hauteur des systoles provoquées électriquement se relève progressivement. Dans ce dernier cas, l'excitabilité est inférieure à ce qu'elle était au début de l'expérience, l'écartement des bobines ayant dû être réduit.

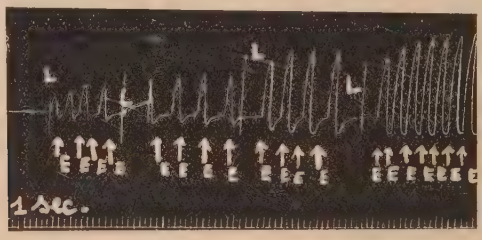

Fig. N° 13

Cœur isolé de *Rana temporaria* perfusé suivant la méthode de Straub.

Cœur N° 3. Sous l'influence d'une concentration de Cl_2 Mn à 1 p. 850, il y a eu un arrêt total des cavités cardiaques, cependant le cœur reste sensible à une excitation électrique suffisante (d'intensité supérieure aux excitations préalablement efficaces). Au cours de ces excitations (E), le cœur est lavé à plusieurs reprises et l'on constate que dans ces conditions la hauteur des systoles provoquées électriquement se relève de façon progressive.

EN RÉSUMÉ.

1° nous avons étudié l'action du manganèse sur le cœur isolé de la grenouille dans des conditions nous permettant de faire agir directement le poison sur le ventricule et par diffusion plus lente sur les oreillettes et le sinus (1).

(1) Dans le cas où le cœur est arrêté en diastole par le poison, il y a possibilité d'intoxication directe des oreillettes et du sinus par le reflux du liquide ventriculaire dans les oreillettes et son écoulement à la surface externe du cœur.

Nous avons observé que les doses de manganèse susceptibles de produire un effet sur le cœur provoquent toujours une dépression des quatre propriétés fondamentales du muscle cardiaque : contractilité, excitabilité, conductibilité et automatisme.

La dose limite efficace est de 1 p. 1.700 de Cl_2 Mn.

En effet, nous constatons un abaissement de la hauteur des systoles une augmentation de l'intervalle auriculo-ventriculaire (fig. N° 9), l'absence de réponse à une excitation électrique préalablement efficace (fig. N° 11) et enfin, en ce qui concerne l'automatisme, le ralentissement du rythme cardiaque constaté dans toutes nos expériences permet de conclure à une diminution de la vitesse de formation des excitations au sinus.

2° L'action sur la conduction appelle, en outre, les remarques suivantes : le ralentissement de la conduction a eu pour effet la formation de groupes (fig. N° 8), trouble précédent habituellement le phénomène bien connu du dédoublement du rythme qui, toutefois, ne s'est pas produit ici.

3° En ce qui concerne les modifications de l'ordre de succession des contractions cardiaques (cœur N° 2), on peut en conclure que, dans ce cas, l'excitation conditionnant l'automatisme cardiaque s'est temporairement déplacée du sinus vers le ventricule.

4° Le fait que le cœur, sous l'influence de doses suffisantes de manganèse (Cl_2 Mn 1 p. 850), pour l'arrêter en diastole, reste néanmoins excitable et que d'autre part, les oreillettes continuent, dans ces conditions, à battre, prouve que le phénomène est dû non à une paralysie du muscle, mais à un arrêt de la conduction auriculo-ventriculaire (1). La toxicité du manganèse, toutes choses égales par ailleurs, est donc relativement plus élevée pour la conduction que pour les autres propriétés du muscle cardiaque ; ce qui est d'ailleurs le cas de nombreux autres poisons comme l'ont montré notamment les recherches de Pick et Fröhlich (1915).

5° Tous ces phénomènes de dépression cardiaque ne relèvent pas d'une influence éventuelle du vague, comme le prouve leur persistance malgré une application d'atropine sur le cœur, à une dose suffisante pour paralyser le vague.

6° Pour des concentrations de Cl_2 Mn inférieures à 1 p. 850 (provoquant l'arrêt du cœur), il y a, après lavages répétés, reversibilité complète des phénomènes dûs à l'action toxique du manganèse sur le cœur.

(1) Des doses plus élevées peuvent naturellement paralyser entièrement le muscle cardiaque.

6. — Action sur l'intestin isolé de cobaye

D'après Hoppe (1871), les sels de manganèse ont une action excitante sur le péristaltisme intestinal, mais ils l'arrêtent lorsqu'ils sont administrés à fortes doses.

L'action des sels de manganèse sur l'intestin isolé de lapin a été envisagée par Hendrych et Escobar-Bordoy en 1935. Ils ont noté une paralysie par les sels simples et une excitation par les sels complexes.

Nous avons repris l'étude de cette question avec l'intestin isolé de cobaye.

Technique : par laparotomie médiane sur le cobaye à jeun, tué par saignée, on prélève dans la région duodénale, entre deux pinces à forcipressure, un segment d'intestin.

Après l'avoir libéré avec précaution de son mésentère, on le vide doucement de son contenu et on l'immerge immédiatement dans le liquide de Ringer, maintenu à 38° dans un thermostat. On accroche les extrémités du segment intestinal à deux serres fines attachées par un fil, l'une à la base de la tige de verre de l'appareil de suspension, l'autre au levier inscripteur du myographe.

On réalise une tension convenable à l'aide d'un petit cavalier de plomb placé sur le stylet. Les mouvements spontanés de l'intestin apparaissent rapidement, on les enregistre sur un cylindre à vitesse lente.

Au moyen d'un dispositif spécial, l'intestin est lavé par introduction à plusieurs reprises de liquide de Ringer.

Le liquide de Ringer que nous avons employé avait la formule suivante : Cl Na 9,2 g. ; Cl K 0,42 g. ; Cl_2 Ca 0,18 g. ; Glucose 1 g. ; H_2O q. s. p. 1.000 cm3.

Ce liquide doit être employé à un pH très voisin de 7,7. Nous avons réalisé ce pH par addition de CO_3H Na.

Le volume du Ringer aéré, où était plongé l'intestin de cobaye, a toujours été de 100 cm3.

Le sel de manganèse utilisé était dissout dans du liquide de Ringer.

Intestin N° 1.

Après avoir enregistré pendant quelques minutes les contractions d'amplitude moyenne, un peu irrégulières, mais avec un niveau de tonus constant, on ajoute 1 cm3 d'une solution de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 100.000). En une quinzaine de secondes, chute assez considérable du tonus et disparition des contractions qui reprennent au bout d'un certain temps de façon assez espacée.

Lavage. Retour à l'état initial.

L'addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 5.000) produit une chute de tonus un peu plus rapide et un peu plus marquée que la précédente avec disparition complète des contractions.

Intestin N° 3.

L'addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 5.000) produit encore une chute de tonus avec une diminution très marquée dans l'amplitude et la fréquence des contractions.

Lavages. Retour intégral au rythme initial.

Addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000, à nouveau chute du tonus et disparition des contractions ; nouvelle addition de 2 cm3 de la solution de Cl_2 Mn, 4 H_2O (dilution : 1 p. 2.500) : pas d'accentuation des phénomènes précédemment constatés.

Intestin N° 5.

Rythme normal. Additions successives à 30 sec. l'une de l'autre de 1/2 mg. de sulfate neutre d'atropine (au total 1 mg. dans 100 cm3, dilution 1 p. 100.000), on ne note aucune modification du tracé. Au bout de 3 min. environ, addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 10.000 (dilution : 1 p. 5.000) qui produisent les effets signalés à plusieurs reprises (chute marquée du tonus et arrêt presque complet des contractions).

Intestin N° 6.

Tracé habituel.

Addition de 1 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 10.000), on note une augmentation momentanée de l'amplitude des contractions, à laquelle ne tarde pas à faire suite une diminution du tonus et l'arrêt presque complet des contractions.

Lavage. Retour à l'état initial.

Additions successives et à 30 sec. d'intervalle de 1/2 mg. + 1/2 mg. de sulfate neutre d'atropine (dilution finale : 1 p. 100.000) : aucune modification. 1 minute plus tard, environ, addition de 1 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O (dilution : 1 p. 10.000) comme précédemment augmentation passagère des contractions rapidement suivie d'une chute de tonus et de l'abolition presque totale des battements.

Intestin N° 18.

Rythme habituel.

Addition de 2 cm3 de sulfate neutre d'atropine à 1 p. 1.000 (dilution : 1 p. 50.000) ; arrêt des contractions. 1 minute plus tard, addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 5.000) qui ne produit pas la chute de tonus habituelle.

Intestin N° 15.

Etalonnage à l'acétylcholine (dilution : 1 p. 10.000.000).

Lavage. Retour à l'état initial.

Addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 5.000) et 1 minute après l'addition d'acétylcholine (dilution : 1 p. 10.000.000), qui ne donne rien.

Lavage. Retour à l'état normal.

Etalonnage à l'acétylcholine (dilution : 1 p. 10.000.000).

Lavage.

Nouvelle addition de Cl_2 Mn, 4 H_2O (dilution : 1 p. 5.000), on obtient les phénomènes habituels (arrêt des contractions, chute du tonus) ; 1 minute plus tard, addition d'acétylcholine (dilution : 1 p. 10.000.000) qui fournit une contraction inférieure des 2/3 à la première.

Intestin N° 22.

Rythme normal.

Addition de chlorhydrate d'adrénaline (dilution : 1 p. 20.000.000) : chute considérable du tonus et arrêt des contractions, qui recommencent à reprendre faiblement de façon spontanée 2 minutes environ plus tard.

Lavage. Retour à la normale.

Addition de 2 cm3 de Cl_2 Mn, 4 H_2O à 10 p. 1.000 (dilution : 1 p. 5.000) : chute du tonus et arrêt des contractions. 1 minute plus tard l'addition de chlorhydrate d'adrénaline à 1 p. 20.000.000 ne produit aucune accentuation nouvelle de la chute du tonus.

Lavage. Retour à la normale.

Addition des mêmes doses de Cl_2 Mn avec les résultats précédemment mentionnés.

L'addition d'adrénaline à 1/20.000.000 ne produit aucune accentuation de la chute du tonus.

Lavage et retour à la normale.

EN RÉSUMÉ.

Le chlorure de manganèse cristallisé à 4 H_2O et à la concentration de 1 p. 10.000 produit de façon constante sur l'intestin isolé de cobaye une chute du tonus ainsi qu'une diminution de l'amplitude et de la fréquence des battements. A cette concentration, il y a, après lavages, reversibilité complète des phénomènes, qui, par ailleurs, ne sont pas antagoniste nette vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 10.000.000 ; cet anta- 3 minutes avant l'addition de manganèse.

A la dose de 1 p. 5.000, le Cl_2 de Mn, 4 H_2O exerce une action antagoniste nette vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 10.000.000 ; cet antagonisme disparaît encore après lavages, il est donc, lui aussi, reversible.

Sur une préparation étalonnée à l'adrénaline à 1 p. 20.000.000 et soumise, après lavage et retour à l'état initial, à l'action du Cl_2 Mn, 4 H_2O à 1 p. 5.000, l'addition d'adrénaline à la dose précédente ne produit aucune accentuation des phénomènes d'inhibition exercés par le manganèse.

7. — Action sur les autres organes isolés

Nous groupons dans ce dernier chapitre les résultats obtenus par les auteurs sur des organes isolés autres que ceux qui ont fait l'objet de nos recherches telles que nous venons de les rapporter.

Oviducte de *Vipera aspis*. — (P. Dodel et M. Maino, 1933). Un oviducte de Vipère non gravide, isolé et maintenu en survie dans un Ringer isotonique spécial (formule de Dodel-Fefvre), se contracte rythmiquement. L'addition de 10 mg. de Cl_2 Mn dans 50 cm3 de Ringer

n'amène pas de modifications notables, mais 20 mg. produisent une chute très considérable du tonus avec diminution de l'amplitude des contractions.

Estomac isolé de *Rana temporaria*. — Des résultats identiques ont été obtenus par les mêmes auteurs sur l'estomac isolé de *Rana*.

Vaisseaux isolés. — Kobert (1883) a observé, après application d'un sel complexe de manganèse (citrate), la vaso-dilatation des vaisseaux du rein (chien, porc) ; dose : 0,035-0,3 p. 1.000.

Heubner (1907), comparant divers métaux d'après leur action toxique sur les capillaires donne, dans l'ordre décroissant, la classification suivante : Or, Platine, Arsenic, Sels doubles d'or et de platine, Antimoine, Manganèse, Fer, Nickel, Cobalt. Calièbe (1928), sur la préparation de Lawen-Tendebenburg (pattes postérieures de la grenouille), a obtenu une légère dilatation avec le Cl_2 Mn à 1 p. 100.000 et une légère contraction à la dose de 1 p. 10.000. Jongh (1933), travaillant sur les extrémités postérieures du cobaye, n'a trouvé aucune action du SO_4 Mn employé à la concentration de 0,95 p. 100.

P. Dodel et M. Maino, en 1933, ont observé la circulation dans la membrane interdigitale de la grenouille après injection de 20 mg. de Cl_2 Mn (dissout dans un liquide isotonique) dans les sacs lymphatiques dorsaux. Après une courte phase d'accélération de la circulation capillaire, ils ont noté un ralentissement du rythme cardiaque décélé grâce aux impulsions dont le sang est animé dans les gros capillaires.

Enfin, Hendrych et Escobar-Bordoy, en 1935, ont noté que les vaisseaux de la grenouille sont contractés par les sels complexes de manganèse et dilatés par les sels simples.

8. — CONCLUSIONS

1° La conclusion essentielle qui, nous semble-t-il, se dégage de l'ensemble de tous ces résultats, aussi bien de ceux que nous avons établis nous-mêmes, que de ceux que nous n'avons fait que rapporter, c'est *l'action dépressive* exercée par le Cl_2 Mn quel que soit presque pour ainsi dire l'organe isolé sur lequel on le fasse agir (1). Il n'en est donc pas, comme pour les substances sympathico- ou vagomimétiques, d'une action tantôt dépressive et tantôt tonique suivant la nature de l'organe considéré, mais d'une action constamment dépressive. Le mécanisme

(1) Exception faite pour le muscle de Sangsue qui est contracturé par le Cl_2 Mn à 1 p. 2.000.

de cette action paraît, fort vraisemblablement, de nature musculaire, étant donné notamment sa persistance après atropinisation sur un organe tel que le cœur isolé de grenouille.

2° Nous soulignons l'antagonisme exercé par le Cl_2 Mn, dans les conditions que nous avons décrites, vis-à-vis de l'acétylcholine en présence du *Rectus abdominalis* de Grenouille, du muscle dorsal énervé de Sangsue et de l'intestin isolé de Cobaye.

3° Les résultats fort nets, que nous venons d'énumérer, s'accompagnent à certaines doses de phénomènes complexes, au cours desquels le Cl_2 Mn fait figure de substance excitante vis-à-vis de tel organe autonome isolé ou de substance favorisante vis-à-vis de l'acétylcholine. Sans nous engager dans des interprétations et des hypothèses, qui dépassent le cadre de ce travail, nous pouvons supposer, en première approximation, que ces phénomènes sont en rapport avec des stades différents d'imbibition et de désimbibition se produisant au sein même de l'organe.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Le chlorure de manganèse exerce à fortes doses une action toxique sur les larves de Batraciens, le temps de survie étant rigoureusement proportionnel à la concentration employée, quand celle-ci passe de 1 p. 500 (25 h. 1/2), à 1 p. 1.000 (50 h.), à 1 p. 2.500 (125 h.) et 1 p. 5.000 (272 h.). A partir de la dose de 1 p. 10.000 on note une survie presque indéfinie, mais une influence défavorable sur la croissance pondérale et la croissance morphogène (apparition des phénomènes de métamorphose). Cette influence défavorable, encore nette à 1 p. 50.000, se transforme en action légèrement favorable à 1 p. 100.000 et nettement favorisante à 1 p. 1.000.000. Enfin, nous avons vu que l'action défavorable exercée par l'acide ascorbique à 1 p. 100.000 sur la croissance pondérale et la croissance morphogène, se trouve accrue dans le premier cas et diminuée dans le second par l'addition de Cl_2 Mn à 1 p. 100.000.

II. — Après avoir confirmé l'action hypotensive du chlorure de manganèse, signalée précédemment par tous les auteurs, nous croyons pour tenter d'interpréter le mécanisme de cette hypotension pouvoir nous appuyer sur les faits suivants :

1° L'effet hypotensif, déterminé sur le chien en respiration artificielle par l'injection intraveineuse de Cl_2 Mn (10,64 mg. par kg.), s'accompagne d'une modification considérable des battements cardiaques (bradycardie, diminution de l'amplitude, arrêt de quelques secondes en diastole). A cette dose, et dans nos conditions expérimentales, ces phénomènes apparaissent entièrement reversibles et sont rigoureusement synchrones à l'hypotension et ne lui persistent pas.

2° Au cours de cette même phase hypotensive chez le chien chloralosé normal, l'examen des électrocardiogrammes pratiqué en D I et en D II ne montre aucun phénomène pathologique, si ce n'est un effet dromotrope positif moins intense que l'effet chronotrope positif, d'où en d'autres termes, un allongement relatif de l'espace P-R.

3° L'effet hypotensif se trouve considérablement modifié après section des deux nerfs vagues, étant en partie alors remplacé par une phase hypertensive marquée.

4° Sur l'animal normal ou bivagotomisé après injection d'une dose mortelle de Cl_2 Mn, nous avons toujours observé que les mouvements respiratoires persistaient quelques instants après la cessation des systoles.

5° Nous avons noté, mais cette fois-ci sur le chat uréthanisé, que la phase hypotensive s'accompagnait d'une contraction de la rate et qu'à la phase mortelle les mouvements respiratoires cessent bien avant les battements cardiaques.

En définitive, sans nier la participation des phénomènes vaso-moteurs dans l'hypotension due au manganèse, nous mettons en évidence le rôle du muscle cardiaque et de son inervation vagale.

III. — En ce qui concerne l'action du manganèse sur les organes isolés, nous devons distinguer les organes sans contractions spontanées et ceux qui sont animés de contractions rythmiques.

A. — Organes sans contractions spontanées

Muscle dorsal énervé de sangsue. — A des concentrations inférieures à 1 p. 10.000 le Cl_2 Mn laissé en contact pendant six minutes avant addition d'acétylcholine à 1 p. 200.000 ne manifeste aucune action apparente ; entre 1 p. 8.000 et 1 p. 5.000 : antagonisme non reversible vis-à-vis de l'acéylcholine à 1 p. 200.000 agissant pendant trois minutes ; à 1 p. 2.000 on obtient la contraction du muscle.

Rectus abdominalis de grenouille. — A des concentrations voisines de 1 p. 8.000 agissant pendant six minutes, antagonisme à la fois total et reversible vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 200.000 laissée en contact pendant trois minutes comme précédemment. A des concentrations inférieures de Cl_2 Mn ou il n'y a pas d'antagonisme ou celui-ci n'apparaît, de façon partielle et paradoxale, qu'après lavages de la préparation.

B. — Organes battant rythmiquement

Ventricule isolé d'*Helix pomatia* — Le chlorure de manganèse à 1 p. 2.000 détermine un abaissement de la ligne des diastoles et de la bradycardie. L'arrêt complet se produit à partir de 1 p. 650. Le phénomène est reversible.

Cœur isolé de grenouille. — (Technique de Straub). A partir de 1 p. 1.700 de Cl_2 Mn : abaissement des systoles, augmentation de l'intervalle auriculo-ventriculaire, élévation du seuil d'excitabilité, ralentissement du rythme. Le ralentissement de la conduction entraîne ses conséquences habituelles (phénomènes de groupes, etc.). A 1 p. 850, il y arrêt du cœur en diastole avec forte dilatation ventriculaire, le ventricule restant cependant excitable et les oreillettes continuant à battre. On peut donc dire que dans nos conditions expérimentales, la toxicité du manganèse est relativement plus élevée pour la conductibilité que pour les autres propriétés du muscle cardiaque, dont la paralysie complète exige des doses plus élevées. Ces phénomènes persistent après application d'atropine, ce qui permet d'éliminer un mécanisme d'ordre vagal. Enfin, pour des concentrations en Cl_2 Mn inférieures à 1 p. 850, il y a, après lavages répétés, reversibilité complète de tous les phénomènes dus à l'action toxique du manganèse sur le cœur.

Intestin isolé de cobaye. — Le Cl_2 Mn, 4 H_2O à 1 p. 10.000, produit une chute de tonus avec diminution d'amplitude et de fréquence

des contractions. Après lavages, il y a reversibilité complète de ces phénomènes, qui ne sont pas empêchés par l'atropine à 1 p. 100.000 agissant pendant trois minutes avant l'addition de manganèse. A 1 p. 5.000 antagonisme net et reversible vis-à-vis de l'achétylcholine à 1 p. 10.000.000.

La conclusion essentielle qui, nous semble-t-il, se dégage de l'ensemble de tous ces résultats, aussi bien de ceux que nous avons établis nous-mêmes, que de ceux que nous n'avons fait que rapporter, c'est *l'action dépressive* exercée par le Cl_2 Mn quel que soit presque, pour ainsi dire, l'organe isolé sur lequel on le fasse agir (exception faite pour le muscle dorsal énervé de sangsue qui est contracturé par Cl_2 Mn à 1 p. 2.000). Il ne s'agit donc pas, comme pour les substances sympathico- ou vagomimétiques, d'une action tantôt dépressive et tantôt tonique suivant la nature de l'organe considéré, mais d'une action constamment dépressive. Le mécanisme de cette action paraît, fort vraisemblablement, de nature musculaire, étant donné notamment sa persistance après atropinisation sur un organe tel que le cœur isolé de grenouille.

Enfin, nous soulignons l'antagonisme exercé par le Cl_2 Mn, dans les conditions que nous avons décrites, vis-à-vis de l'acétylcholine en présence du *Rectus abdominalis* de Grenouille, du muscle dorsal énervé de Sangsue et de l'intestin isolé de Cobaye.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Assemat A. — Maladies à Poussières et Industries à Poussières. — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1939.

[2] Bargero A. — *Bull. del Sc. Med. di Bologna,* 1906, 6, p. 199.

[3] Bendini. — Sul potere ematogeno del manganese. — *Terap. Clin. Napoli,* 1898, 7, p. 366.

[4] Benedetti L. — *Bull. del Sc. Med. di Bologna,* 1906, 6, p. 15.

[5] Bertrand G. — Sur le latex de l'arbre à laque. — *C. R. Ac. Sc.,* 1894, 118, p. 1215.

[6] Bertrand G. — Sur le pouvoir oxydant de la laccase. — *C. R. Ac. Sc.,* 1895, 120, p. 266.

[7] Bertrand G. — Rapports qui existent entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase. — *C. R. Ac. Sc.,* 1896, 122, p. 1132 et *Bull. Soc. Chim.,* 1896, 15, p. 791.

[8] Bertrand G. — Sur le pouvoir oxydant des sels manganeux et sur la constitution chimique de la laccase. — *Bull. Soc. Chim.,* 1897, 17, p. 753-756.

[9] Bertrand G. — Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase. — *C. R. Ac. Sc.,* 1897, 124, p. 1032.

[10] Bertrand G. — Sur l'action oxydante des sels manganeux et la constitution chimique des oxydases. — *C. R. Ac. Sc.,* 1897, 124, p. 1355.

[11] Bertrand G. — Recherche et dosage de petites quantités de manganèse en particulier dans les substances organiques. — *Bull. Sc. Pharmacol.,* 1911, 18, p. 193.

[12] Bertrand G. et Medigreceanu F. — Sur la fixation temporaire et le mode d'élimination du manganèse chez le lapin. — *C. R. Ac. Sc.* 1912, 155, p. 1556.

[13] Bertrand G. et Serbescu P. — Sur la toxicité de l'aluminium comparée à celle du fer, du nickel et d'autres métaux. — *Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1931, 13, p. 919.

[14] Bigwood E. J. — Le Mécanisme de la respiration cellulaire en aérobiose et en anarobiose. — Masson, Paris, 1935.

[15] Blanchetière A. — Traité de Physiologie normale et pathologique de Roger et Binet. — Masson, Paris, 1933, 1, p. 813 et suiv.

[16] Bradley H. C. — Manganese of the tissu of lower animals. — *Journ. of Biol. Chem.,* 1911, 9, p. 237.

[17] Brooks G. — Recherches sur le latex de l'arbre à laque (*Rhus succedanea*) d'Indochine. Le laccol et ses dérivés. — *Thèse Doct. Ingénieur-Docteur,* Paris, 1932.

[18] Buchanan. — Sur la présence du Manganèse. — *Proc. Roy. Soc.,* 1876, 24, p. 593.

[19] Bunge G. — Cours de chimie biologique et pathologique. — G. Carré, Paris, 1891, p. 89.

[20] Cahn. — Ueber die Resorptions — und Ausscheidung sverhältnisse des Mangans im Organismus. — *Arch. f. exp. Path.,* 1884, 18, p. 129.

[21] Calièbe. — Contribution à l'étude de l'effet du manganèse bivalent sur la circulation. — *Ztschr. f. Kreislaufforsch,* 1928, 20, p. 463.

[22] Camus J. — Toxicité des sels minéraux dans le liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Ac. Sc.,* 1912, 155, p. 310.

[23] Caujolle F. — Les éliminations par la voie biliaire. Recherches expérimentales. — *Thèse Doct. Méd.,* Alger, 1929.

[24] Cervinka F. — Pharmacologie et Toxicologie du Manganèse. — *C. R. Soc. Biol.,* 1929, 102, p. 262-264.

[25] Charles J. R. — Three cases of Manganese Poisonning. — *Journ. of. Neurol. and. Psycho. Pathol.,* 1922, 11, p. 262-268.

[26] Charles J. R. — Manganese toxenica with special Reference to the E. ects of Liver Feeding. — Brain, 1927, 50, p. 30-43.

[27] Chéramy P. et Lemos A. — Sur le dosage de petites quantités de manganèse dans les produits biologiques. — *Jour. Pharm. Chim.* 1937, 25, p. 17.

[28] Chop A. — Ueber chronische Manganvergiftung. — *Inaug. Diss.* Iena, 1914.

[29] Coronedi G. — Observations pharmacologiques et thérapeutiques sur le manganèse. — *Biochimica e terapia sperim.,* 1920, 7, p. 30-50.

[30] Corridi L. — *Arch. Italien. de Biologie,* 1918, 8.

[31] Cremer et Schweitzer. — Recherches sur l'action du manganèse bivalent sur le cœur de grenouille. — *Ztschr. f. u. Kreislaufforsch,* 1930, 24, p. 65.

[32] Dastugue G. — Etude critique et expérimentale du dosage de l'acétylcholine par les méthodes biologiques. — *Thèse Doct. Sc.,* Lyon, 1940.

[33] Debierre Ch. — Action physiologique du manganèse. — *C. R. Soc. Biol.,* 1885, 2, p. 699.

[34] Delage Y. — Sur la maturation cytoplasmique et sur le déterminisme de la parthogenèse expérimentale. — *C. R. Ac. Sc.,* 1901, 133, p. 346-349.

[35] Dodel P. et Jouve P. — Action des chlorures de manganèse, de calcium, de sodium et de magnésium sur la croissance globale et la croissance morphogène des larves d'Amphibiens (*Rana temporaria*). — *C. R. Soc. Biol.,* 1934, 104, p. 1159.

[36] Dodel P. et Maino P. — Action des sels de manganèse sur le système nerveux végétatif. — *C. R. Soc. Biol.,* 1933, 112, p. 1619-1620.

[37] Donk (Van) E., Stennbock H. et Hart E. B. — The nutritive dificiency of milk with specific reference to manganese energy and pituitary relations. — *Amer. Journ. Physiol.,* 1933, 103, p. 468-479.

[38] Dony-Henault O. — Contribution à l'étude méthodique des oxydases. — *Bull. Acad. Roy. de Belgique, Cl. des Sc.,* 1909, 11, p. 105-163.

[39] Dony-Henault O. — Contribution à l'étude méthodique des oxydases. — *Bull. Acad. Roy. de Belgique., Cl. des Sc.,* 1909, 11, p. 342 et suiv.

[40] Dony-Henault O. et Dunren (Mlle Van). — Contribution à l'étude méthodique des oxydases. — *Bull. Acad. Roy. de Belgique, Cl. des Sc.,* 1907, 9, p. 537.

[41] Dulucea S. — Le manganèse dans le sol de la Roumanie. — *Thèse Doct. Sc. (Univ.)* Paris, 1913-1914.

[42] Dupouy. — Cité par M. Garnier. — *Thèse Doct. Pharm.,* Nancy, 1928.

[43] Euler et Bolin. — Zur Kenntniss biolgisch wichtiger oxydationen. — *Zeitsch. f. phys. Chem.,* 1908, 57, p. 85.

[44] Fleury P. et Campora C. — Recherches sur la laccase. — *Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1934, 16, p. 1624.

[45] Garnier M. — Rôle biologique du manganèse. Dosage du manganèse dans les cendres de plantes lorraines. — *Thèse Doct. en pharm.,* Nancy, 1928.

[46] Gerber C. — Action des sels de Magnésium, de Manganèse, de Fer et d'Aluminium sur la saccharification de l'empois d'amidon par les Ferments amylolytiques. — *C. R. Soc. Biol.,* 1911, 70, p. 726-728.

[47] Gmelin G. — Versuche über die Wirkungen des Baryts U. S. W. auf den thierischen Organismus. — Tubingen, 1824.

[48] Gorup-Besanez. — Chimie Physiolog., 1880, Trad. Schlagdenhaufen, Paris, Dunod.

[49] Grünstein A. M. et Popowa N. — Experimentelle Manganvergiftung. — *Arch. f. Psych. u. Nervenk.* 1929, 87, p. 742-747.

[50] Handowsky H., Schulz H. et Staemmler M. — Intoxication par le Manganèse. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.,* 1925, 110, p. 265-280.

[51] Hannon. — Etudes sur le manganèse. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1849, 41, p. 16.

[52] Harnack E. — Ueber die Wirkung der Emetica auf die quergestreiften Muskeln. — *Arch. exp. Path.*, 1875, 3, p. 58-59.

[53] Hendrych F. et Escobar-Bordoy J. — Veirgleichende Unter suchsungen über die Wirkung einfacher und komplexer Mangan —, Kobalt — und Nickelverdindungen. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1935, 178, p. 167-177.

[54] Hendrych F. et Klimesch K. — Y a-t-il une intoxication chronique par le fer ? Contribution à l'intoxication chronique expérimentale par le Manganèse. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1935, 178, p. 178-188.

[55] Hikorokuro Yoshida. — Chemistry of Laquer (urushri). — *Journ. of Chem. Soc.*, 1883, 43, p. 472.

[56] Hilleret J. P. C. M. — Essai de Chimothérapie antituberculeuse : le manganate calcico-potassique. — *Thèse Doct. Méd.* Bordeaux, 1919-1920.

[57] Hoppe J. — Dictionnaire des Sciences Médicales. — Masson, Paris, 1871, T. 4, p. 496.

[58] Iwabuchi T. — Studien über di Arginase. — *Journ. of. Biochem.*, Japon, 1937, 26, p. 387-396.

[59] Jaksch (Von) R. — Ueber die chronische Mangantoxikose. — *Ztbl. f. die Ges. Neurol. u. Psych.*, 1924, 37, p. 291.

[60] Jackson J. R. — *Pharm. J. London*, 1904, 19, p. 262.

[61] Jongh. — Contribution à la pharmacologie du permanganate de potassium : effet sur les organes à musculature lisse. — *Arch. Intenr. Pharmacod.*, 1933, 45, p. 18.

[62] Jude A. — Contribution à l'étude des intoxications chroniques par le manganèse. — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1934.

[63] Kahlson G. et Uvnas B. — Contribution à la théorie de la sensibilisation pour l'acétylcholine, en même temps un rapport sur une augmentation de l'excitabilité par le fluorure. — *Skandin. Arch. Physiol.* 1935, 72, p. 215-239.

[64] Keil H. L. et H. H. et Nelson V. E. — The effect of addition of minerals and sucrose to milk os shown by gowth, fertility and lactation of the rat. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1934, 108, p. 215-220.

[65] Kemmerer A. R., Eljehvem C. A. et Hart E. B. — Studies on the relation of manganese to the nutrition of the mouse. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1931, 92, p. 623.

[66] Keruzoré R. — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire par le manganate calcico-potassique. — *Thèse Doct. Méd.*, Toulouse, 1921.

[67] Kleinberg W. — The hemopoietic effect of cobalt and cobalt-manganèse compounds in rabbits. — *Amer. Journ. Phisiol.*, 1934, 108, p. 545-549.

[68] Klopstock. — *Klinische Wocheuschrift*, 1925, 7, p. 312.

[69] Kobert R. — Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883, 16, p. 361.

[70] Kobert R. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1887 22, p. 77.

[71] Kugler. — Sur l'action du manganèse. — *Oester Med. Johrbücher*, 1838, 16.

[72] Laschkewitz. — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Mangan — und Eisensalze. — *Med. Centralblatt.*, 1866, 24, p. 369.

[73] Lecoq R. et Villette H. — Action « antifixatrice du calcium » de quelques carbonates, mise en évidence expérimentalement sur le rat blanc. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, p. 1094.

[74] Lecoq R. et Villette H. — Influence du métal sur l'activité antirachitique des ortophosphates. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, p. 1096.

[75] Le Fèvre de Arric. — *Gaz. des Hôp.*, 1920, 2, p. 27.

[76] Lemoine G. — *Bull. Gén. de Thérap.*, 1921, 172, p. 38.

[77] Lemos A. C. — Contribution à l'étude toxicologique expérimentale du manganèse. — *Thèse Doct. pharm.*, Paris, 1938.

[78] Levine V. E. et Sohm H. A. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1924, 59.

[79] Lewy F. H. et Tieffenbach L. — Die experimentelle Manganperoxyd — Enzephalitis und ihresekundäre Autoinfektion. — *Ztschr. f. d. Ges. Neur. u. Psych.*, 1921, 71, p. 303-320.

[80] Manfroni G. — Contributo alla farmacologia degli organi ematopoietici ; azione farmacologia di un composto mangano-nucleinico. — *Arch. di Fisiol. di Firenze*, 1915, 13, p. 345-377.

[81] Marshall-Findlay G. — The experimental production of billiary cirrhosis by salts of Manganèse. — *Britisch. Journ. Exp. Path.*, 1924, 5, p. 92.

[82] Martin-Lauzer et Petrequin. — Cités par M. D. Olaru. — *Thèse Doct. Sc.*, Paris, 1919-1920.

[83] Maxwell L. C. et Bischoff F. — Etudes sur la chimiothérapie du cancer. Effet du Thorium, du Cerium, de l'Erbium, de l'Yttrium, du Didymium, du Praséodymium, du Manganèse et du Plomb sur les tumeurs transplantables du rat. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1931, 43, p. 61-70.

[84] Mella H. — The experimental Production of Basal Ganglion symptomatology in *Macacus Rhésus*. — *Arch. of. Neurol. and. Psych.*, 1924, 11, p. 405-417.

[85] Merti J. et Luchsinger. — Zur Wirkung einiger Metallgifte. — *Med. Centralbl*, 1882, p. 673.

[86] Mez et Winogradsky. — Cités par M. D. Olaru. — *Thèse Doct. Sc.*, Paris, 1919-1920.

[87] Mitchell H. S. et Miller D. — Studies in nutritional anemia quantitative variations in iron, copper and manganèse suplements. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1931, 92, p. 421.

[88] Novi. — Cité par M. Garnier. — *Thèse Doct. pharm.*, Nancy, 1928.

[89] Olaru M. D. — Contribution à l'étude du rôle du manganèse en agriculture ; son influence sur quelques microbes du sol. — *Thèse Doct. Sc. Nat.*, Paris, 1919-1920.

[90] Orent E. R. et Mc. Collum E. V. — Effects of deprivation of manganese in the rat. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1931, 92, p. 651-678.

[91] Petrequin. — Sur la présence du manganèse. — *J. Pharmacie et Chim.*, 1849, 16 p. 381.

[92] Piccini G. M. — La importanza fisiologica del manganese nell' organismo animale. *Arch. Ital. de Biol.*, 1912, 58, p. 364.

[93] Pick et Fröhlich. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1915.

[94] Pico C. E. — Influence du manganèse sur les phénomènes de l'immunité. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 91, p. 1049-1053.

[95] Pieri et Portier. — Sur la présence d'une oxydase dans certains tissus des Mollusques acéphales. — *Arch. de Physiol. Neur. et Path.*, 1897, 9, p. 60-68.

[96] Policard H. — Etude, par la méthode histospectrographique, de la fixation du manganèse dans l'intoxication chronique expérimentale par le bioyxde de manganèse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, p. 364-366.

[97] Polonovski M. et Briskas S. B. — Contribution à l'étude de l'action hémopoïétique du zinc, du manganèse et du nickel. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, p. 473.

[98] Portier P. — Les oxydases dans la série animale, leur rôle physiologique. — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1897-1898.

[99] Quinke. — L'élimination du manganèse. — *Arch. fr. Physiol.*, 1866, p. 150.

[100] Reiman C. K. et Minot A. S. — Absorption and elimination of Manganese injected as oxides and silicates. — *J. Biol. Ch.*, 1921, 45, p. 133.

[101] Richard A. — Contribution à l'étude du mécanisme et du diagnostic de quelques intoxications du système nerveux. — *J. Phys. et Path. Gén.*, 1937, T. 35, N° 3, p. 741 et suiv.

[102] Richet Ch. — De la toxicité comparée des différents métaux. — *C. R. Ac. Sc.*, 1881, 93, p. 649.

[103] Richet Ch. — De l'action chimique des différents métaux sur le cœur de la grenouille. — *C. R. Ac. Sc.*, 1882, 94, p. 742.

[104] Richet Ch. — Sur la présence du Manganèse. — *C. R. Ac. Sc.*, 1883, 97 p. 1004.

[105] Richet Ch. — Dictionnaire de Physiologie. — Alcan, éditeur, Paris, 1928, 10, p. 558-579.

[106] Robin A. — *Rev. Gén. de Chim. pure et appl.*, 1905, 8, p. 19-20.

[107] Rogers. — *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, 1880, 65, p. 8.

[108] Rokuro Ashizawa. — Uber ein Sektionsfall von chronische Manganvergiftung. — *Ztrbl. f. die Ges. Hyg.*, 1928, 18, p. 21.

[109] Sandberg M., Perla D. et Holly O. M. — Interdépendance de la vitamine B1 et du manganèse. — II et III. Métabolisme du manganèse, du cuivre et du fer chez les rats normaux. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939 42, p. 369-371 et 3.714.

[110] Santesson C. G. — Ueber die Wirkung von Eisenund Mangansulfid nebst Rückblick auf frühere Metallsulfidversuche. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1938, 79, p. 169-191.

[111] Schuster. — Beiträge zur Pharmakologie der Nickel —, Kobalt — und Mangansalze. — *Thèse*, Würzburg, 1925.

[112] Schwarz L. — Erkrankungen durch Verbürdungen des Mangans. — In : Aerztliche Merkblätter über berufliche Erkrankungen. Hgb. v. d. Fabrikrzten der Chemischen Industrie. Schrift. a. d. Gesamtgeb ; d. Gewerbehyg. M. F. H. 28, J. Springer, Berlin, 1930.

[113] Schwarz L. — Manganvergiftung, chronische, berufliche. — In : Führer, Samml. V. Vergiftungsfällen, 1932, H5, Bd. III, Veil. Vogel, Leipzig.

[114] Schwarz L. et Pagels J. — Versuche zur Frühdiagnose der gewerbliche Manganvergiftung. — *Arch. f. Hyg.* 1923, 92, p. 77-84.

[115] Sollmann. — A manual of Pharmacology. — Saunders, Philadelphie et Londres, 1917.

[116] Synge. — *The Bristish medical Journal*, 1925, 1, p. 1129.

[117] Thannhauser S. J., Reichel M. et Grattan J. F. — Studies on serum phosphatase activity. I. Ascorbic acid activation on serum phosphatase. — *Journ. Biol. Chem.*, 1937, 121, p. 697-708.

[118] Tiffeneau M. — Manganèse. — Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet. — Alcan, éditeur, Paris, 1928, 10, p. 558-579.

[119] Titus R. W., Caves H. W. et Hugues J. S. — The manganèse —, copper —, iron complex as a factor in hemoglobin building. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1928, 80, p. 565.

[120] Titus R. W. et Hugues J. S. — The storage of manganese and copper in the animal body and its influence on hemoglobin building. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1929 83, p. 463.

[121] Trillat A. — Influences activantes ou paralysantes agissant sur le manganèse envisagé comme ferment métallique. — *C. R. Ac. Sc.*, 1903, 137, p. 922-924.

[122] Toussaint J. P. — L'oxhydridase, ferment oxydoréducteur du lait. — *Thèse Doct. pharm.*, Toulouse, 1917-1918.

[123] Underhill F. A., Orten J. M. et Lewis R. C. — The inability of metals other than copper to supplement iron curing in nutritional anemia of rats. — *Journ. of. biol. Chem.*, 1931, 91, p. 13.

[124] Verne J. et Sannié C. — Recherches sur l'action des sels métalliques sur les cultures de tissu *in vitro*. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, 15, p. 1022-1043.

[125] Vignes H. — Passage du manganèse et de quelques autres métaux à travers le placenta. — *C. R. Coc. Biol.*, 1924, 91 p. 82.

[126] Vogel L. — Ueber Metallwirkungen. V. Ueber den Einfluss von Metallen auf die alimentäre hyperglykämie. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, 183, p. 198-210.

[127] Walbum L. E. — L'action de divers sels métalliques sur la production de staphylolysine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, p. 376-377.

[128] Walbum L. E. — Action du chlorure de manganèse sur la production de la toxine diphtérique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, p. 619-620.

[129] Walbum L. E. —Action exercée par le chlorure de Manganèse et d'autres sels métalliques sur la formation de l'antitoxine diphtérique et l'agglutinine du *B. coli*. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 80, p. 761.

[130] Walbum L. E. — Influence des sels métalliques sur le pouvoir bactéricide du plasma sanguin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 89, p. 1007-1010.

[131] Walbum L. E. — Prophylaxie du choc tuberculinique chez des cobayes tuberculeux par injections de petites doses de chlorure de manganèse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926 94, p. 1107.

[132] Walbum L. E. et Mörch J. R. — L'importance des sels métalliques dans l'immunisation et en particulier dans la production de l'antitoxine diphtérique et de l'agglutinine pour le *B. coli*. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, 37, p. 396-442.

[133] Wibmer. — Bemerkungen über die Wirkungen verschiedener Arzeimittel und Gifte. — *Repert. f. d. Pharm.*, 1831, 39, p. 77.

[134] Wickert E. — Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die galle. — *Inaug. Diss.*, Dorpat, 1860.

Vu, Clermont-Ferrand, le 2 Juillet 1941.

Le Président du Jury :

Ch. Lapp.

Vu et Approuvé :

Clermont-Ferrand, le 4 Juillet 1941.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie :

A. Sartory.

Vu et Permis d'Imprimer :

Clermont-Ferrand, le 4 Juillet 1941.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Universté :

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

A. Danjon.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE

ESSAI D'INTRODUCTION
A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DU MANGANÈSE

Chapitre I. — Toxicité 5

Chapitre II. — Effets généraux 9

Chapitre III. — Localisation dans l'organisme 13

Chapitre IV. — Elimination 23

Chapitre V. — Lésions anatomo-pathologiques 27

Chapitre VI. — Action sur les organes hématopoïétiques et les éléments figurés du sang 31

Chapitre VII. — Action sur le chimisme humoral 37

Chapitre VIII. — Action sur la croissance et les sécrétions 39

Chapitre IX. — Action sur les phénomènes d'immunité 41

Chapitre X. — Action sur le système neuro-musculaire 47

Chapitre XI. — Action sur les animaux inférieurs 53

Chapitre XII. — Action sur les enzymes 55

Chapitre XIII. — Le rôle biologique du manganèse 65

Deuxième Partie

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Pages

Chapitre I

ACTION SUR LES LARVES DE BATRACIENS 69

1. — Détermination de la dose toxique 69

2. — Influence sur la croissance pondérale 69

3. — Influence sur la morphogénèse 71

4. — Conclusions 72

Chapitre II

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE 73

1. — Expérimentation chez le chien 74

2. — Expérimentation chez le chat 83

3. — Conclusions 86

Chapitre III

ACTION SUR LES ORGANES ISOLÉS 87

1. — Action sur le muscle de Sangsue 87

2. — Action sur le muscle grand droit de Grenouille 89

3. — Action sur le cœur isolé d'*Helix pomatia* 92

4. — Action sur le ventricule isolé d'*Helix pomatia* 93

5. — Action sur le cœur isolé de Grenouille 95

6. — Action sur l'intestin isolé de Cobaye 102

7. — Action sur les autres organes isolés 104

8. — Conclusions 105

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES 107

BIBLIOGRAPHIE 111

TABLE DES MATIÈRES 117